

THESIS

BONN

1968

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Heymer

Grundlagen und Ergebnisse der modernen medikamentösen Rheumatismusbehandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Michael Scherzberg
aus Breslau

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

GRUNDLAGEN UND ERGEBNISSE
DER MODERNEN MEDIKAMENTÖSEN RHEUMATISMUSBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Michael Scherzberg
aus
Breslau

BONN 1968

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. K.O. Vorlaender
Koreferent: Prof. Dr. A. Heymer

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Mai 1969

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. A. Heymer

Meinen Eltern
gewidmet

Meinen Eltern
gewidmet

Grundlagen und Ergebnisse
der modernen medikamentösen Rheumatismusbehandlung

Inhaltsübersicht

- A. Grundlagen und Voraussetzungen der Penicillinprophylaxe und Therapie des rheumatischen Fiebers
 - I. Streptokokken und rheumatisches Fieber
 - II. Ergebnisse nach Literatur
 - 1. Beseitigung der Streptokokken
 - a. Penicillinbehandlung aller Streptokokkeninfektionen
 - b. Verhütung von Streptokokkeninfektionen bei allen Rheumatikern
 - c. antibiotische Behandlung der akuten Polyarthrititis und des Rezidivs
 - 2. antiphlogistische Beeinflussung der rheumatischen Entzündung wie auch ihrer immunologischen Voraussetzungen

- B. Grundlagen und Ergebnisse der modernen medikamentösen Therapie der primär chronischen Polyarthrititis
 - I. Grundsätzlicher Unterschied zwischen antiphlogistischer und immunsuppressiver Wirkung
 - II. Prototypen der genannten Wirkungsweisen
 - 1. Prototyp eines modernen antiphlogistischen Therapeutikums
 - a. Cortison
 - b. Indometacin = Amuno
 - 2. Prototyp eines immunsuppressiv wirksamen Therapeutikums Azathioprin = Imuran-Imurel
 - a. Wirkungsweise
 - b. Ergebnisse nach Literatur

- C. Eigene Untersuchungen mit MK 715 einem fortentwickelten Indometacin und eigene Ergebnisse
 - I. Beschreibung der Ergebnisse
 - 1. Durchführung der Untersuchung
 - 2. Fallbeschreibung
 - 3. Zusammenfassung
 - 4. kritische Interpretation
 - II. Diagramme fallweise im Anhang geordnet
 - 1. Gelenkbefunde
 - 2. Puls- und Temperaturkurven
 - 3. Blutdruckwerte
 - 4. Nüchternblutzucker
 - 5. Anzahl der Erythrozyten im Harnsediment
 - 6. Laboruntersuchungen
- D. Diskussion und Zusammenfassung der modernen pathogenetischen Auffassungen im Hinblick auf die moderne Therapie zu
 - I. rheumatisches Fieber
 - 1. Ausschaltung des Streptokokkeneinflusses
 - 2. Beeinflussung des entzündlichen Geschehens an den Gelenken und am Herzen
 - II. primär chronische Polyarthrititis
 - 1. symptomatische Unterdrückung der hyperergischen Entzündung
 - 2. kausale Hemmung der immunopathologischen Vorgänge
- E. Literaturverzeichnis

Einleitung

Für die medikamentöse Behandlung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen - rheumatisches Fieber und primär chronische Polyarthrititis - standen bisher nur die symptomatisch wirkenden Antirheumatika zur Verfügung. Erst in jüngerer Zeit werden Erfahrungen mit immunodepressiv wirksamen Medikamenten berichtet.

In dieser Arbeit werden eigene Ergebnisse bei der klinischen Erprobung eines neuen Antiphlogistikums dargelegt und darüber hinaus ein Therapieplan zur Behandlung der genannten Erkrankungen aufgestellt, wobei unter Berücksichtigung der modernen pathogenetischen Auffassungen Prototypen der symptomatischen antirheumatischen Therapie und ein Prototyp der immunodepressiven Therapie abgehandelt werden.

A. Grundlagen und Voraussetzungen der Penicillinprophylaxe und Therapie des rheumatischen Fiebers

Das rheumatische Fieber ist eine relativ häufige Erkrankung. In den Kriegsjahren 1942-45 traten in der amerikanischen Armee über 40.000 Fälle von akutem Gelenkrheumatismus auf (Coburn u. Young²⁶). In den internen Abteilungen der französischen Militärspitäler liegt der Prozentsatz der Fälle mit rheumatischem Fieber bei 5-6%. (Ablard u. Larcan¹) In der englischen Armee betrug im Jahre 1940 die Morbidität 0,21% (Barber⁶). Werden große Gemeinschaften wie militärische Einheiten oder Schulverbände ausgenommen, dann erkranken 2,9% der Bevölkerung an einem rheumatischen Fieber. (Rammelkamp¹⁴⁴)

Das rh.F. betrifft vorwiegend das Kindes- und Jugendalter und zwar mit einem Häufigkeitsgipfel im 8.-10. Lebensjahr. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit ab. Ersterkrankungen nach dem 40. Lebensjahr sind ausgesprochen selten. (Heidelmann⁷⁹, Schön¹⁶⁰)

Ist die akute Polyarthrititis für den Patienten und im ersten äußeren Aspekt auch für den Betrachter das Hauptsymptom, so ist für den Schweregrad und für die Prognose ausschlaggebend die Kardiitis. Beim rh.F. des Kindes wird das Herz nach klinischen Feststellungen in 80% der Fälle betroffen, im Erwachsenenalter liegt die Zahl viel niedriger, um 20-30%. (Gamp⁵³) Nach HEIDELMANN⁷⁹ sind 90% aller erworbenen Herzklappenfehler rheumatisch bedingt. Die individuelle Bedeutung der rheumatischen Kardiitis spiegelt sich in der stark verminderten Lebenserwartung, wenn einmal ein rheumatischer Herzfehler eingetreten ist: die mittlere Lebenserwartung liegt dann bei 17 Jahren (Schölmerich¹⁵⁷).

I.) Streptokokken und rheumatisches Fieber

Die krankheitsauslösende Wirkung der Streptokokken für das rheumatische Fieber ist erwiesen. (Catanzaro u. Mitarb.¹⁸, Coburn²⁵, Coburn u. Young²⁶, Harris u. Harris⁶⁹, Houser u. Eckhardt⁹¹, Lazar u. Mitarb.^{109,110}, Rammelkamp u. Mitarb.¹⁴⁴, Rantz¹⁴⁵, Schmidt¹⁵⁶, Stollermann^{171,172,173}, Swift¹⁷⁶).

Kalback⁹⁹ führt den Nachweis der Streptokokkenbeteiligung auf

Grund

1. des fast regelmäßig über die Norm erhöhten Anti-O-Streptolysintiters,
2. der Erfolge der Penicillinprophylaxe und
3. der Tatsache, daß der Anti-O-Streptolysintiter nicht mehr steigt, wenn frühzeitig mit der Penicillinbehandlung begonnen wird.

Es handelt sich um den Streptokokkus Gruppe A (Lancefield), der serologisch identifiziert wird durch den Nachweis einer Antikörperbildung gegen definierte Antigene dieser β -hämolytischen Streptokokken.

Für den serologischen Nachweis des Streptokokkeninfektes hat überwiegend praktische Bedeutung a) die Bestimmung über 250 E vermehrter Anti-O-Streptolysine und b) die Bestimmung stark vermehrter Titer der gegen das typenspezifische M-Protein gerichteten Antikörper.

Streptokokkenagglutinationen, die Bestimmung der Antistreptokinase bzw. der Antihyaluronidase treten demgegenüber in ihrer Bedeutung weit zurück und sind sicher keine verlässlichen Kriterien. (Vorlaender u. Mitarb.¹⁸³) Der Anti-O-Streptolysintiter wird meist zur Diagnostik rheumatischer Erkrankungen angewandt und nach Streptokokkeninfektionen in 80-85% mit über die Norm erhöhten Werten gefunden. (Kalback⁹⁹)

Leichte Streptokokkeninfekte sind jedoch sehr häufig, und deshalb lassen sich praktisch bei jedem Menschen gewisse Antistreptolysinmengen nachweisen. CHRIST²³ untersuchte die Befunde bei Erkrankungen, in deren Genese β -hämolytische Streptokokken nach klinischem Befund und Anamnese wahrscheinlich keine Rolle spielten und ermittelte einen "Normaltiter" von 155 Antistreptolysineinheiten/ml Serum.

Über die Norm erhöhte Antistreptolysintiter kommen normalerweise bei 10-12% der Personen aller Altersklassen vor, während sie in der vom rheumatischen Fieber besonders gefährdeten Altersklasse von 6-15 Jahren in 27% auftreten. (Kalback⁹⁹)

Von der Gesamtbevölkerung erkranken also 2,9% an rheumatischem Fieber, obgleich die Anzahl der Streptokokkeninfekte um ein vielfaches höher liegt. Man hat aber die Chance, mit dem Streptokokkus vom gleichen Typ zum zweiten Male im Leben infiziert zu werden.

Diese Möglichkeit der wiederholten Infektion mit dem gleichen Streptokokkentyp wurde mit 2,5% errechnet, wobei der Vergleich zum nahezu häufigen Auftreten des rheumatischen Fiebers sehr auffällig ist. (Coburn²⁵, Vorlaender¹⁸²)

Der Primäreinfluß einer A-Streptokokkeninfektion der oberen Luftwege und die langfristig-abnorme immunologische Auseinandersetzung mit diesem Infekt gelten heute als gesichertes Wissen. (Vorlaender¹⁸⁷)

Krankheitsauslösend für das rheumatische Fieber wirkt sich also nicht die bakterielle Infektion als solche aus sondern die immunologische Auseinandersetzung mit diesem Infekt, wodurch auch die Keimfreiheit der erkrankten Gewebe erklärt ist. (Vorlaender¹⁸⁸)

Die Entwicklung einer Herzbeteiligung - der Carditis rheumatica mit ihrer chronischen Progredienz und Rezidivneigung - bleibt an einen zweiten Immunvorgang gebunden. Es handelt sich um die Ausbildung eines zirkulierenden Antikörpers, der gegen ein gewebs-eigenes Antigen des Herzens selbst gerichtet ist. Fluoreszenz-serologische Untersuchungen haben als Ort der Antikörperbindung das subendokardiale Gewebe, die Aschoff-Knötchen und die Herzmuskelfibrillen ergeben. (Vorlaender¹⁸⁸)

In 63,4% von 171 Fällen von aktiver rheumatischer Karditis trat eine positive Immunfluoreszenz im Herzen auf im Vergleich zu 16,4% bei inaktiver Karditis. Bei echter rheumatischer Reaktivierung nach Herzoperationen wurde dieser positive Befund in 70% der Fälle gefunden. 66 Kontrollfälle mit andersartigen entzündlichen Herzerkrankungen blieben ohne positive Ergebnisse. (Hess⁸², Ziff²⁰⁴ zitiert bei Vorlaender¹⁸⁸) KAPLAN u. Mitarb.¹⁰⁰ berichteten über klinische Ergebnisse bei 5 Kindern, die im Verlauf des rheumatischen Fiebers frühzeitig an Herzversagen gestorben waren. Sie wiesen im Komplementbindungstest und mittels der indirekten Immunfluoreszenz nach, daß in allen 5 Fällen die drei bekannten Fraktionen des Gamma-Globulin-Systems, also Gamma-2-Globulin, Gamma-1-M-Globulin und Gamma-1-A-Globulin unter Verbrauch von Komplement im Herzen gebunden wurden. Dieser positive serologische Befund findet sich überwiegend in den Fällen von Carditis rheumatica, in denen klinische Symptome einer aktiven oder rekurrierenden Entzündung nachzuweisen sind: Fieber, Tachy-

kardie, sich verändernde EKG-Bilder, Formveränderungen des Herzens und schließlich die Entwicklung eines Klappenfehlers. (Vorlaender¹⁸⁸) Es handelt sich um eine nur der rheumatischen Entzündung am Herzen eigene Reaktionsform. (Vorlaender¹⁸⁸)

Die Immunologie des rheumatischen Fiebers (nach Vorlaender¹⁸⁸)

Initialer

A-Streptokokkeninfekt

Antistreptolysin-Antikörper über
250 E, Anti-M-Antikörper

Antikörper gegen ein gewebeeigenes
Antigen des Herzens

Lokalisation: Subendokard

Aschoff-Knötchen

Muskelfibrillen

Positive Immunfluoreszenz im Herzen

Aktive Karditis: 63,4%

Inaktive Karditis: 16,4%

Rheumatische Reaktivierung

nach Operation: etwa 70%

Komplementfixation durch die
gewebeeigenen Immunkomplexe

II. Ergebnisse nach Literatur

Auf Grund dieser pathogenetischen Zusammenhänge ergeben sich die zwei Grundprinzipien der Behandlung des rheumatischen Fiebers. Diese Behandlung wird sich also ausrichten auf

1.) die Beseitigung der A-Streptokokken und

2.) die antiphlogistische Beeinflussung der rheumatischen Entzündung, wie auch ihrer immunologischen Voraussetzungen.

Zu 1.): Beseitigung der A-Streptokokken

Seitdem die antibakterielle Therapie eingeführt worden ist, konnten bestechende Zahlen bei der Verhütung des rheumatischen Fiebers genannt werden.

DENNY u. Mitarb.³⁴ berichten über 2 Vergleichsgruppen von akuten Tonsillitiden, bei denen in über 3/4 der Patienten hämolysierende Streptokokken nachgewiesen waren. 798 Patienten wurden mit Penicillin, 804 Patienten ohne Penicillin behandelt. In der mit Penicillin behandelten Gruppe entwickelten nur 2 (0,25%) ein rheumatisches Fieber, während in der nicht mit Penicillin behandelten Gruppe 17 (2,1%) an einem rheumatischen Fieber erkrankten. WANNAMAKER u. Mitarb.¹⁹³ geben die Häufigkeit des rh.F. nach Penicillinbehandelten Streptokokkeninfekten mit 0,2% an, wohingegen das rh.F. bei symptomatisch behandelten Streptokokkeninfekten in 2,81% auftritt, was auch den Erfahrungen von HOUSER und ECKHARDT⁹¹ entspricht, die das Auftreten des rh.F. nach Penicillin-behandelten Streptokokkeninfekten um 91% geringer beobachteten als in einer Vergleichsgruppe nicht Penicillin-behandelter Streptokokkeninfekte.

ALEXANDER² behandelte 208 Streptokokkenanginen symptomatisch. In 14 Fällen (6,7%) traten Manifestationen des rheumatischen Fiebers auf. Bei 200 Streptokokkenanginen, die mit Penicillin behandelt wurden, traten in nur 4 Fällen (2%) Manifestationen des rh.F. auf. Die Penicillinbehandlung war der symptomatischen Therapie der Streptokokkenanginen hinsichtlich der Verhütung des akuten rheumatischen Fiebers und der Carditis rheumatica bei weitem überlegen.

Bei Versuchen von CHAMOVITZ u. Mitarb.²⁰ an 257 Patienten mit exsudativer Streptokokkenpharyngitis, die eine Injektion von 1,2 Mill.E. Penicillin erhielten, war nach 3 Wochen nur ein Fall mit positivem Rachenabstrich, wogegen 80% positive Rachenabstriche bei 109 Kranken festgestellt wurden, die nicht mit Penicillin behandelt worden waren. Unter den unbehandelten Fällen erkrankten 2 an rheumatischem Fieber, einer an Glomerulonephritis, während unter den mit Penicillin behandelten Fällen keiner erkrankte. Mit der Dosis von 1,2 Mill.E Penicillin wurde der Anstieg des

Antistreptolysintiters in 81% der Fälle verhindert.

WEIGL¹⁹⁵ berichtet über 95 Patienten mit bakteriologisch bestätigter Streptokokkenangina, die frühzeitig 10 Tage lang mit Penicillin behandelt wurden. Darunter befanden sich 4 Fälle, die bereits früher ein rheumatisches Fieber durchgemacht hatten. Ihre Streptokokkenangina heilte unter Penicillin komplikationslos ab. Nur in einem Fall von den 95, der erst am 9. Tag nach Ausbruch der Angina aufgenommen wurde, trat ein rheumatisches Fieber auf. Die Gelenkveränderungen waren nur mäßig ausgeprägt, klinisch und elektrokardiographisch wurde eindeutig eine Myokarditis nachgewiesen. Zur Ausbildung eines Klappenfehlers kam es nicht, die Myokarditis heilte aus.

WENGER u. Mitarb.¹⁹⁷ berichten über 332 Patienten mit rheumatischem Fieber ohne Karditis, die im Durchschnitt über 6 Jahre lang beobachtet wurden. 206 Patienten erhielten fortlaufend Chemoprophylaxe und es trat in 0,49% ein Rezidiv auf. 126 Patienten erhielten entweder intermittierend oder gar nicht Chemoprophylaxe. Von ihnen erkrankten 23% an einem Rezidiv.

Nach KALBACK⁹⁹ ist die Rückfallquote unter Penicillinbehandlung 15mal geringer als ohne Penicillinbehandlung, wobei in der vorantibiotischen Ära mit 60-70% Rezidiven in den ersten 10 Jahren nach der ersten Attacke zu rechnen war. (Bland u. Jones¹⁰)

Es ist zu unterscheiden zwischen Penicillintherapie der Streptokokkeninfekte und Penicillinprophylaxe des rheumatischen Rezidivs. Die Kombination der Rezidivprophylaxe mit der Penicillinbehandlung jedes Streptokokkeninfektes stellt eine echte Rheumaprophylaxe dar. (Weigl¹⁹⁵)

Das "Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease of the American Heart Association"³¹ stellt bereits 1953 fest: "Das rheumatische Fieber ist eine rezidivierende Erkrankung, die durch eine wirksame Prophylaxe verhindert werden kann. Erstattaken sowie Rezidive werden gewöhnlich durch Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken ausgelöst. Eine Verhütung des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Karditis hängt von der Bekämpfung der Streptokokkeninfektionen ab. Eine wirksame Prophylaxe ist möglich a.) durch frühzeitige und ausreichende

Penicillinbehandlung aller Streptokokkeninfektionen und b.) durch Verhütung der Streptokokkeninfektionen bei allen Rheumatikern". Neben diesen prophylaktischen Maßnahmen a. und b. liegt der Schwerpunkt der Penicillinbehandlung aber dort, wo c.) die Streptokokken bei einem ausgebrochenen rheumatischen Fieber vernichtet werden sollen.

zu a.: Penicillinbehandlung aller Streptokokkeninfektionen

Als Streptokokkenvorkrankheit spielt die Angina die entscheidende Rolle. Zur schwierigen Differentialdiagnose zwischen einer Angina (Tonsillitis) und einer meist durch Viren hervorgerufenen Pharyngitis gibt GÜNTHER⁶³ eine Gegenüberstellung der wichtigsten Unterschiede der beiden Krankheiten.

Streptokokkenangina

Tonsillen stark gerötet und geschwollen mit inselförmigen Belägen, hohes Fieber, schmerzhafte, vergrößerte Kieferwinkellymphknoten, schweres Krankheitsgefühl, Nachweis hämolytischer A-Streptokokken im Rachenabstrich

Viruspharyngitis

geringere Schwellung der Tonsillen, dagegen mehr Rötung der Rachenhinterwand mit Übergreifen auf den weichen Gaumen, Fieber oft nur um 38 Grad, keine oder nur geringe Lymphknotenschwellung, geringe Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, oft begleitende Rhinitis, Laryngitis und hartnäckiger Husten.

Eine Penicillintherapie wird nur bei einer Streptokokkenangina wirksam sein und Viruserkrankungen nicht beeinflussen, bei denen z.B. die Gefahr besteht, daß die physiologische Mundflora zerstört wird und Komplikationen durch Pilzüberwucherungen oder Störungen des natürlichen Bakterienantagonismus im Bereich der Mundhöhle in Erscheinung treten. (Vorlaender¹⁸⁷)

Die antibiotische Prophylaxe schon während der A-Streptokokkenangina, also 14 Tage bis 3 Wochen vor Ausbruch des rheumatischen Fiebers, ist der Idealfall. Die immunologische Auseinandersetzung mit dem Streptokokkeninfekt, die zum Ausbruch des rheumatischen Fiebers als Zweiterkrankung nach dem Infektgeschehen führt, wird dann nicht erfolgen. (Vorlaender¹⁸⁷).

Auch wenn es nicht möglich ist, schon zu Beginn der Angina Pro-

phylaxe zu treiben, so hat sie noch in den nachfolgenden Tagen ihren Wert, da selbst eine erst am 9. Tag nach Streptokokkenangina begonnene Penicillinprophylaxe die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers senkte. (Catanzaro u. Mitarb.¹⁸)

Größere Sicherheit läßt sich aber bei möglichst frühzeitigem Beginn der Behandlung erreichen. (Vorlaender¹⁸⁷, Walter u. Heilmeyer¹⁹¹)

Zur Verhütung des rheumatischen Fiebers müssen die Streptokokken aus Nase und Rachen des Patienten völlig ausgerottet werden. Die klinische Heilung der Infektion mit Rückgang der Symptome und Beschwerden ist ungenügend, wenn die Bakterien die Behandlung überleben. (Ricour¹⁴⁹, Stollermann¹⁷³) WALTER u. HEILMEYER¹⁹¹ geben 4 verschiedene Therapieschemata (mit abnehmender therapeutischer Sicherheit).

1. Benzathin-Penicillin 0,9 - 1,2 Mega; bei Kinder 0,6 - 0,9 Mega; einmalig
2. Benzathin-Penicillin G + Procain-Penicillin 600.000 E am 1., 3. - 4. und 7. Krankheitstag, bzw. die doppelte Menge am 1. und 4. Tag. Weiterhin Clemizol-Penicillin 1 Mega am 1., 3. - 4. und 7. Tag.
3. Procain-Penicillin G 600.000 E jeden zweiten Tag.
4. Oralpenicilline 600.000-800.000 E (-1,2 Mega) täglich unterteilt in 3-4 Einzelgaben.

Die Streptokokken der Gruppe A sind ausnahmslos auf Penicillin-Blutspiegel von weniger als 0,4 E/ml in vitro empfindlich, Daher braucht die Blutkonzentration nicht hoch zu sein, um einen maximalen abtötenden Effekt in vivo zu erreichen. (Stollermann¹⁷³, Walter u. Heilmeyer¹⁹¹)

Sind einmal diese niedrigen Blutwerte erreicht, so ist die Wirksamkeit der Chemoprophylaxe eine Funktion der Zeit, während welcher sie durchgeführt wird. (Dennig u. Schmid³³, Heidelmann⁷⁹, Lorenz u. Wendler¹¹¹, Schröder¹⁶¹, Stollermann¹⁷³)

zu b.: Verhütung von Streptokokkeninfektionen bei allen Rheumatikern

In der Rezidivprophylaxe hat sich die vierwöchentliche intramuskuläre Applikation von 1,2 Mega eines Langzeit-Penicillins (etwa

Tardozellin) als wirkungsvollste erwiesen. (Ablard u. Larcant¹, Diehl u. Mitarb.³⁵, Feinstein u. Mitarb.⁴⁷, Grossman⁶², Lorenz u. Wendler¹¹¹, Menner¹²¹, Moeller¹²⁸, Ricour¹⁴⁹, Schroeder¹⁶¹, Stollermann¹⁷², Vorlaender¹⁸⁷)

Die parenterale antibiotische Rezidivprophylaxe wird der peroralen vorgezogen, da sich letztere meist der Kontrolle des Arztes entzieht und auf Grund dieses größeren Unsicherheitsfaktors ungünstigere Ergebnisse bringt. (Diehl u. Mitarb.³⁵, Feinstein u. Mitarb.⁴⁷, Lorenz u. Wendler¹¹¹, Stollermann¹⁷³, Walter u. Heilmeyer¹⁹¹) FEINSTEIN u. Mitarb.⁴⁷ weisen darauf hin, daß die intramuskuläre Applikation selbst im Vergleich zu korrekter oraler Einnahme wirkungsvoller ist.

Für die Dauer der Prophylaxe geben WALTER u. HEILMEYER¹⁹¹ folgende Richtlinien:

1. Bei allen Patienten mit rheumatischer Karditis ist möglichst eine unbegrenzte Prophylaxe durchzuführen. Bei symptomarmem und inaktivem Verlauf ab einer Altersgrenze von 25 Jahren sind Einschränkungen möglich.
2. Bei Kindern und Jugendlichen ist nach einem Rheumafieber eine Prophylaxe mindestens bis zum 18., besser bis zum 25. Lebensjahr durchzuführen. Wiederaufnahme der Prophylaxe bei besonderer Exposition (Militärdienst, Schwangerschaft).
3. Die Mindestprophylaxedauer beträgt bis zum 18. bzw. 25. Lebensjahr - infolge der hohen Rezidivgefahr innerhalb der ersten 3-4 Jahre nach dem ersten Krankheitsschub - 5 Jahre.
4. Bei Erwachsenen über 25 Jahre kann die Prophylaxedauer infolge der geringeren Gefahr eines Rezidives auf mindestens 3 besser 5 Jahre begrenzt werden, wobei jeder später auftretende Streptokokkeninfekt selbstverständlich eine sorgfältige Behandlung erfordert.

zu c.: antibiotische Behandlung der akuten Polyarthrititis und des Rezidivs

Auch wenn die Kulturen des Rachenabstriches zu Beginn eines rheumatischen Fiebers negativ sind, - in Europa 40-60% aller klinischen

Fälle - soll man bei Kindern mit Injektionen von 600.000 E eines Procain-Penicillins beginnen, die über die Dauer von mindestens 10 Tagen in 12-24stündigem Abstand wiederholt werden. Die Höchstdosis richtet sich bei Kindern nach dem Lebensalter. Bei Erwachsenen sind Tagesdosen von mindestens 1,2 Mega erforderlich, die auch über mindestens 10 Tage gegeben werden sollen. Anschließend geht diese Behandlung in die Form der Dauer-Rezidivprophylaxe über. (Vorlaender¹⁸⁷)

Da die akute Polyarthrititis nur in Ausnahmefällen zu Chronizität neigt, muß die frühzeitige Penicillintherapie besonders zur Verhütung einer Herzbeteiligung gefordert werden, weniger zur Behandlung des rheumatischen Geschehens an den Gelenken, das einer - noch zu besprechenden - antiphlogistischen Therapie zugänglich ist. (Vorlaender¹⁸⁷)

Nachteile der Penicillinbehandlung

- a. Mangelhafte Ausbildung einer Immunität des Organismus und daher Häufung von Rezidiven
- b. Gefahr der Sensibilisierung gegen Penicillin und der Entstehung von Penicillinallergien
- c. Gefahr des anaphylaktischen Schocks
- d. Möglichkeit der Resistenzentwicklung der Streptokokken

zu a.: Als Zeichen für die mangelhafte Ausbildung einer Immunität nach Penicillinbehandlung werden das häufige Auftreten von Rezidiven und Zweiterkrankungen sowie der geringe oder fehlende Anstieg des Antistreptolysintiters angeführt. (Alexander²)

zu b.: Die Penicillinallergien treten an der Haut und meistens etwa 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf, entsprechend der typischen Sensibilisierungszeit für echte allergische Reaktionen. Ein großer Teil der als Penicillinallergie angesehenen Erscheinungen dürfte jedoch durch das den Penicillinpräparaten beigefügte Procain entstanden sein, so daß sich ein Teil dieser Allergien durch procainfreie Präparate vermeiden ließe. (Alexander²)

WESSEL¹⁹⁸ sah in 152 Patienten mit insgesamt 1500 Benzathin-Penicillin-Injektionen 10mal Allergieerscheinungen harmloserer Aus-

prägung. Bei 3 Patienten mit urtikariellem Exanthem und 7 Patienten mit allgemeinen allergischen Erscheinungen und Kollapssituationen wurde die Prophylaxe abgebrochen. Kein Bild eines typischen anaphylaktischen Schockes.

MENNER¹²¹ führte eine Rezidivprophylaxe bei 31 Kindern mit 1316 Injektionen Benzathin-Penicillin über 5 Jahre durch und sah nach 245 Injektionen Schmerzen und/oder Fieber. Nach DENNIG³² sind 5% der Behandelten überempfindlich, meist nur mit leichten Erscheinungen.

zu c.: Die schwerste Form der Penicillinallergie ist der anaphylaktische Schock, der allerdings sehr selten auftritt. (Dennig³²) Diese allergischen und anaphylaktischen Reaktionen erfordern eine exakte Indikationsstellung für die Penicillintherapie. Insbesondere ist von der lokalen Anwendung in Form von Penicillinlutschetabletten, Penicillinspray, Penicillinpuder und Penicillinsalben abgeraten, da diese im besonderen Maße zur Sensibilisierung gegen Penicillin führt. (Alexander²)

zu d.: VOICULESCU und Mitarb.¹⁸⁰ studierten in vitro an 100 β -hämolytischen Streptokokkenstämmen Gruppe A, welche von Kranken mit Streptokokkeninfektionen isoliert wurden, die Chemosensibilität auf verschiedene Antibiotika. Alle 100 β -hämolytischen Streptokokkenstämmen waren auf Penicillin sehr empfindlich, Die niedrigste inhibierende Konzentration 0,0009 E/ml, die höchste 0,06 E/ml. Die letztgenannte Konzentration wird im Blut von einer mittleren bei Streptokokken üblichen therapeutischen Penicillindosis erreicht und bei weitem überschritten. Sämtliche 100 Stämme wurden durch niedrige Konzentrationen (maximal 0,12 E/ml), wie sie im Blut durch eine therapeutische Penicillindosis erreicht und überschritten werden, auch getötet.

Während beim Penicillin also keine Resistenzen beobachtet wurden, waren bei Blutkonzentrationen, wie sie durch mittlere und große therapeutische Dosen erzeugt werden können, 59% der Stämme bei Tetrazyklin resistent, 50% bei Chlortetrazyklin, 33% bei Oxytetrazyklin. Gegen Chloramphenicol waren bei den durch mittlere therapeutische Dosen erreichbaren Blutkonzentrationen 32% der Stämme resistent. Bei den Sulfonamiden blieben selbst bei hohen Konzentra-

tionen über 90% der Stämme resistent.

Bei Erythromycin wurde eine sehr große, gleichbleibende Empfindlichkeit der 100 getesteten Stämme festgestellt und das Fehlen jedwelchen resistenten Stammes. Bei einer Konzentration von 0,90 g/ml wurden alle Keime in ihrer Entwicklung aufgehalten und bei 1,5 - 3,5 g/ml zu 95-99% abgetötet.

Penicillin bleibt das Antibiotikum der Wahl bei Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken, und nur bei Penicillinintoleranzen sollte als Ausweichsmöglichkeit Erythromycin gegeben werden. (Dennig³², Günther⁶³, Kuschinsky u. Lüllmann¹⁰⁷, Stollermann¹⁷³, Voiculescu u. Mitarb.¹⁸⁰, Vorlaender¹⁸⁷, Walter u. Heilmeyer¹⁹⁶) Wenn Erythromycin die Darmflora schädigt, mit den Folgen der Gastroenteritis oder des Infektionswechsels, wo z.B. im Darm pathogene Staphylokokken überwuchern können, dann muß in diesen Ausnahmefällen von einer Dauerprophylaxe nach rheumatischem Fieber abgesehen werden. (Vorlaender¹⁸⁷)

zu 2: Die antiphlogistische Beeinflussung der rheumatischen Entzündung wie auch ihrer immunologischen Voraussetzungen

In der medikamentösen Hemmung und Unterdrückung der pathologischen Reaktionen des Organismus beim rheumatischen Fieber konkurrieren und ergänzen sich zwei Medikamentengruppen: die nichthormonalen "antirheumatisch" wirkenden Antiphlogistika (Salicylpräparate und Pyrazolonpräparate) und die hormonalen Antiphlogistika, die Glucocorticoide.

Diese Therapie ist symptomatisch, die Glucocorticoide entwickeln zudem eine immunsuppressive Wirkung. (Vorlaender¹⁸⁴)

Den Steroidhormonen kommt in der Behandlung des rheumatischen Fiebers neben dem Penicillin die entscheidende Rolle zu, wobei die progrediente Karditis eine absolute Indikation zu ihrer Anwendung darstellt. (Günther⁶⁵, Günther u. Halhuber u. Kirchmaier⁶⁵, Halhuber⁶⁷, Kaiser⁹⁸, Koettgen und Christmann¹⁰⁵, Stoeber¹⁶⁹, Stollermann¹⁷⁴, Vorlaender¹⁸⁷)

Dosierung beim Erwachsenen: Die Dosierung soll anfänglich hoch

genug sein, etwa 100-150 mg eines Prednison-Präparates pro Tag.
(Vorlaender¹⁸⁷)

KAISER⁹⁸ empfiehlt als Anfangsdosierung 80-100 mg/die. Diese hohen Steroiddosen erfordern einen verstärkten Penicillinschutz, da die Kortikosteroide die Infektoresistenz herabsetzen (Vorlaender¹⁸⁷, siehe auch Braunsteiner¹⁴)

Sobald wie möglich sollte ein Abbau der Dosis proportional der Rückentwicklungstendenz der klinischen Aktivitätszeichen erfolgen bis zu einer Erhaltungsdosis, die 7,5-10 mg/die nicht überschreiten und spätestens nach 6 Wochen erreicht sein soll. Diese Dosis muß so lange gegeben werden, bis sämtliche Kriterien der entzündlichen Aktivität restlos zurückgebildet sind, also in der Regel 9-12 Wochen. (Behrend⁸, Halhuber⁶⁷, Schön¹⁵⁹, Stollermann¹⁷⁴, Vorlaender¹⁸⁷)

Die Kontraindikationen der Steroidbehandlung (nach Vorlaender¹⁸⁷) sind: Herpes simplex des Auges, akute Infektionen, aktive Lungentuberkulose, Magen- und Darmgeschwüre mit Blutungsneigung und manifester jugendlicher Diabetes.

Äußert sich das rheumatische Fieber nur in einem akut-entzündlichen Gelenkbefall, so haben sich auch die nichthormonalen Antiphlogistika als wirksam erwiesen, die außerdem bei den Kontraindikationen der Steroide ihre Anwendung finden. In der Verhütung oder Bekämpfung einer sich entwickelnden Karditis sind sie aber - wie schon erwähnt - den Hormonen unterlegen. Salicylate: Dosierung: Natrium salicylicum bis zu 5,0 g/die, Aspirin 6-10 g/die.

Die Nebenwirkungen der Salicylate bestehen in allergischen oder toxischen Erscheinungen mit Ohrensausen, Kopfschmerz und Schwindel. (Vorlaender¹⁸⁷)

Von den Pyrazolonen können gegeben werden: Pyramidon bis zu 3,0 g/die aber Gefahr der Agranulozytose, Butazolidin bis zu 800 mg/die, Irgapyrin bis zu 1,0-1,5 g/die, Tomanol bis zu 1,2-1,8 g/die. An Nebenwirkungen können Auftreten: allergische Reaktionen, Leukopenie, Magen-Darm-Erscheinungen, hämorrhagische Diathese. (Vorlaender¹⁸⁷)

Die Kombination einer Salicyl- oder Pyrazolon- mit der Steroidbehandlung ermöglicht es, die Steroiddosen bei gleichem Effekt zu reduzieren. (Halhuber⁶⁷, Stoeber¹⁶⁹, Vorlaender¹⁸⁷)

Das rheumatische Fieber des Kindes behandelt STOEBER¹⁶⁹ nach folgendem Schema: Sie hält bei jedem akuten oder subakuten sicheren Rheumafieber eine Kortikosteroidbehandlung von (1)-2 mg/kg Körpergewicht und Tag für zweckmäßig. Am besten eignen sich Prednison, Prednisolon sowie das rasch wirksame Dexamethason und Urbason. Diese Behandlung soll in den ersten 3-6 Krankheitswochen erfolgen, wobei in diesem Zeitraum noch keine Cortisonnebenwirkungen zu befürchten seien. Ab der 3. Behandlungswoche kann schrittweise das Kortikosteroid ersetzt werden durch Aspirin oder besser Pyramidon, das vom Kind gut vertragen wird: je nach Alter bis zu 1,8-2,4 g Pyramidon/Tag. Die Dauer dieser Behandlung richtet sich nach den rheumatischen Aktivitätszeichen. Erst wenn die Blutsenkung auch bei allmählicher Reduktion des Antirheumatikums auf kleine Dosen von etwa 3-4mal 0,3 g Pyramidon normal geblieben ist, das C-reaktive Protein verschwunden, das Elektrophoresebild, die Temperaturerhöhung und die kardialen Zeichen sich völlig konstant normalisiert haben, kann die antirheumatische Therapie im Verlauf einiger Wochen abgesetzt werden. Bei Kindern, die Zeichen frischer rheumatischer Karditis geboten hatten, darf man mit einer Aktivitätszeit von 8-12 Wochen rechnen.

Ebenfalls für Kinder gibt STOLLERMANN¹⁷⁴ diese Anweisungen: Salicylate zu geben, wenn kein eindeutiger Nachweis einer Karditis besteht. Wenn aber die subjektiven wie objektiven Symptome durch Salicylate nicht ausreichend zum Verschwinden gebracht werden, dann werden diese durch Kortikosteroide ersetzt. STOLLERMANN¹⁷⁴ gibt eine Anfangsdosis von 2-4 mg Cortison pro Pfund und Tag oder Prednisolon ein Viertel der Cortisondosis an - was der Dosierung von STOEBER¹⁶⁹ entspricht - bis die Aktivität der Krankheit kontrolliert erscheint, und er reduziert dann die Einzeldosen bis zu jener Mindestmenge, die noch einen vollen Effekt aufrecht zu erhalten vermag. Da weder die Hormone noch die Salicylate den Verlauf des rheumatischen Fiebers abkürzen, muß die Dauer der Behandlung so abgeschätzt werden, daß sie den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung überdauert. Aus diesem Grund erlebt man weniger Rückfälle, wenn die Behandlung auf 9-12 Wochen ausgedehnt wird, eher als nur für 6 Wochen. 75-80% der meisten Fälle von rheumatischem Fieber werden klinisch innerhalb von 6

Wochen abklingen, etwa 90% in 12 Wochen. Unabhängig von der angewandten Therapie dauern etwa 5% aller Anfälle mit klinisch eindeutigen rheumatischen Manifestationen länger als 6 Monate.

(Stollermann¹⁷⁴)

In einer großen Untersuchung, in der 479 Kinder nach der Erstattacke eines rheumatischen Fiebers über 10 Jahre verfolgt wurden, konnten die Erfolge und Mißerfolge einer solcherart beschriebenen Therapie und Prophylaxe des rheumatischen Fiebers samt der Karditis beurteilt werden. (U.K. & U.S. Joint Report¹⁷⁹) Dabei ergab sich eine recht günstige Prognose wenn die Behandlung vor allem mit Steroidhormonen und Penicillin begonnen wurde, ehe klinisch eine Karditis in Erscheinung trat. Eine schon bestehende Herzbeteiligung bei Therapiebeginn verschlechterte die Prognose sehr, vor allem wenn trotz frühzeitigem Therapiebeginn Rezidive und Progredienz nicht verhindert werden konnten.

Der frühzeitige Beginn der Behandlung mit Penicillin und Steroidhormonen oder auch anderen Antirheumaticis ist also entscheidend für die Prognose.

B. Grundlagen und Ergebnisse der modernen medikamentösen Behandlung der primär chronischen Polyarthrititis

Die primär chronische Polyarthrititis ist eine in Schüben verlaufende chronisch-progrediente Allgemeinerkrankung auf der Grundlage einer pathologischen Reaktion des mesenchymalen Systems auf bisher unbekannte Einwirkungen. Im Vordergrund der Symptome steht die Gelenkentzündung, oft sind auch andere Teile des Bewegungsapparates befallen. Eine Manifestation an den inneren Organen fehlt fast immer. Die Häufigkeit der Erkrankung liegt bei Erwachsenen zwischen 1 und 2%. Frauen erkranken öfter als Männer, etwa im Verhältnis 3:1. (Gamp⁵³)

Das Serumeiweißbild der primär chronischen Polyarthrititis (pcP) ist durch eine hochgradige Gamma-Globulin-Vermehrung gekennzeichnet, ein Streptokokkeneinfluß oder eine andere primäre Infekteinwirkung fehlt.

Eigentümlich dieser Erkrankung ist der sogenannte Rheumafaktor, der im Serum in 80% der Fälle von pcP positiv gefunden wird. Der Rheumafaktor ist ein 19-S-Gamma-Globulin, ein Antikörper, der gegen 7-S-Gamma-Globuline gerichtet ist, die aber selbst Antikörpercharakter haben und unter Komplementverbrauch in Auto-Immunkomplexen in der Synovia gebunden sind. Der Rheumafaktor ist somit ein Anti-Antikörper (secondary antibody) gegen immunaggregiertes 7-S-Gamma-Globulin.

Das gewebsgebundene Immungeschehen bei der pcP ist in den Synovialmembranen der Gelenke lokalisiert, und der Rheumafaktor ist nur ein Symptom, nicht Partner.

Dieses Immungeschehen folgt dem zellgebundenen Spätreaktionstyp der hyperergischen Entzündung und ist an die Gegenwart immunkompetenter Lymphozyten gebunden, deren Infiltrate vor allem in der Synovialmembran angetroffen werden. (Zusammenfassung siehe bei Vorlaender^{182,184,188})

Eine Penicillinbehandlung wird sich wegen der fehlenden Infekteinwirkung als nicht wirksam erweisen. Auf Grund der genannten Immunkonzeption in der Pathogenese der primär chronischen Polyarthrititis ergeben sich für die Therapie zwei Möglichkeiten der Beeinflussung dieses Geschehens,

- a. die antiphlogistische Beeinflussung der hyperergischen Entzündung und
- b. die Unterdrückung der immunopathologischen Vorgänge, die das rheumatische Entzündungsgeschehen unterhalten, vielleicht sogar auslösen. (Vorlaender¹⁸⁶)

I. Grundsätzlicher Unterschied zwischen antiphlogistischer und immuno-depressiver Wirkung

zu a.: die entzündungshemmende Therapie der hyperergischen Entzündung

Diese Präparate greifen rein symptomatisch in den chronisch-entzündlichen Prozeß an den Gelenken ein, indem sie eine antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung ausüben und auch eine Antihistaminwirkung entfalten. Sie beeinflussen die durch die hyperergische Entzündung hervorgerufene Störung des Mesenchymstoffwechsels, haben aber keine Wirkung auf das gewebsgebundene Antigen-Antikörpergeschehen.

zu b.: die immuno-suppressive Therapie

Diese Medikamente greifen in die genannten immunopathologischen Vorgänge bei der pcP ein, indem sie über einen antimetabolen Einfluß auf den intrazellulären anabolen Purinstoffwechsel die Teilung bzw. Zellvermehrung der immuno-kompetenten Lymphozyten hemmen und damit das immunopathologische Geschehen in der Synovialmembran blockieren. (Barnikol und Vorlaender⁷)

Im Gegensatz zur rein symptomatischen entzündungshemmenden Behandlung bieten die Immunosuppressiva erstmals die Möglichkeit, die immunobiologischen Vorgänge bei der pcP kausal zu beeinflussen.

II. Prototypen der genannten Wirkungsweisen

1.) Prototyp eines modernen antiphlogistischen Therapeutikums

a.) Cortison bzw. die Glucocorticoide

Die Glucocorticoide sind Hormone, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden. Ihre Sekretion wird durch Corticotropin ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen angeregt.

Zur pharmakodynamischen Wirkung von Hydrocortison (Cortisol): Hydrocortison ist ein lebenswichtiges Hormon. Völliges Fehlen führt in einigen Tagen zum Tode. Beim Morbus Addison beseitigt Hydrocortison alle bei dieser Erkrankung auftretenden Erscheinungen.

Über diese Substitutionstherapie hinaus haben die Glucocorticoide spezielle pharmakodynamische Wirkungen. Zufuhr von Hydrocortison hemmt die Glukoseverwertung der peripheren Gewebe und erhöht die Glukoneogenese aus Aminosäuren. Der daraus resultierende verminderte Aufbau von Eiweiß führt zu einer Verminderung des Eiweißbestandes des Körpers - eiweißkatabole Wirkung -, in deren Folge auch das Körperwachstum vermindert erfolgt. Der Blutzuckerspiegel und die Glycogenbildung in der Leber steigen auf Grund der gesteigerten Zuckerneubildung.

Die Störung des Fettstoffwechsels, bei der Ansatz und Verteilung des Körperfettes abnorm sind (Vollmondgesicht, Stiernacken) ist in ihrem Mechanismus bisher nicht geklärt.

Bei längerer Zufuhr von Hydrocortison kann sich durch Natriumretention und gesteigerte Kaliumausscheidung eine hypokaliämische Alkalose entwickeln. Gleichzeitig mit den Natrium-Ionen wird Wasser retiniert.

Hydrocortison hemmt die Tätigkeit des lymphatischen Gewebes, es kommt zu Lymphopenie und Verkleinerung der Lymphknoten. Die Antikörperbildung und die Antigen-Antikörper-Reaktionen werden behindert. Hydrocortison verlangsamt das Wachstum und alle Reaktionen des Mesenchyms und unterdrückt die bei Entzündungen ablaufende Freisetzung zytotoxischer Enzyme aus den intrazellulären Lysosomen.

In der Pharmakotherapie handelt es sich um die antiphlogistischen, antiallergischen und antirheumatischen Wirkungen der Glucocorti-

coide. (Kuschinsky u. Lüllmann¹⁰⁷)

Die Wirkung der Glucocorticoide wurde von FASSBENDER⁴⁶ im Tierexperiment untersucht.

- a. Cortison entwickelte einen hemmenden Effekt auf die Antikörpersynthese, indem es die Antikörperbildungsstätten - Lymphozyten, Plasmazellen - zerstörte.
- b. 1. Die Freisetzung der sog. H-Substanzen Acetylcholin, Hyaluronidase wurde unterdrückt, wobei allerdings kein direkter Einfluss auf die Histaminbildung nachzuweisen war.
2. Cortison hemmte die Ausbildung des Fibrinolysins (Plasmin), das aus dem im Blut vorkommenden Profibrinolysin (Plasminogen) durch die Antigen-Antikörper-Reaktion aktiviert wird und Initialschäden an die Zellen setzt und Histamin befreit. Cortison beschleunigt die Inaktivierung des Fibrinolysins durch den natürlichen Antagonisten Antifibrinolysin.
3. Die MENKIN-Stoffe (Leukotaxin, Leukozytosefaktor, Leukopenic-Faktor, Nekrosin, Pyrexin und ein Wachstumsfaktor), die in der Zelle auf Grund proteolytischer Abbauvorgänge entstehen, wurden unter Cortison in geringerem Maße freigesetzt.

Die sog. H-Substanzen, das Fibrinolysin und die MENKIN-Stoffe entwickeln ihre schädigende Wirkung an den Kapillaren, der Grund- oder Kittsubstanz und an den Bindegewebszellen, so daß dort der Ausgangsort der eigentlichen Entzündung liegt. (Fassbender⁴⁶) Auf die Kapillaren wirken die Glucocorticoide abdichtend und hemmen dadurch die Exsudation.

Die Entzündung des Bindegewebes geht mit einer Veränderung der Kittsubstanz einher. Es ist jedoch nicht entschieden, ob es zu einer Vermehrung der Mucopolysaccharide oder zu einer Depolymerisierung kommt. Aber die klinische Schwellung, der histologisch eine Quellung entspricht, hat ihre Ursache in einer Erhöhung der Wasserbindungskraft der Kittsubstanz. Diese Erhöhung kann nur durch eine Vermehrung der wasserbindenden Teilchen erfolgen - entweder durch Neubildung oder durch Depolymerisation der vorhandenen. Die Glucocorticoide wirken diesem Vorgang entgegen, legen die Kittsubstanz trocken, beseitigen so deren Quellung, die Schwellung und den Schmerz. (Hartmann⁷³)

Der Mucopolysaccharidstoffwechsel in der Grundsubstanz des Mesenchyms wird verlangsamt. (Hauss u. Mitarb.⁷⁵) Diese Autoren fanden den Einbau von markiertem Schwefel ³⁵ in die Sulfomucopolysaccharide des Hautbindegewebes von Decortin-behandelten Polyarthritikern im Normbereich bzw. nicht wesentlich höher, im Gegensatz zu unbehandelten Polyarthrititis-Patienten.

In der Wirkung auf die Bindegewebszellen sinkt unter Cortison der Sauerstoffverbrauch der Fibroblasten (Scarpelli¹⁵⁴) als Ausdruck verminderter Vitalität. (Fassbender⁴⁶) Die Fibroblastenwucherung, die Fibrillenbildung und die Einlagerung metachromatisierender Substanzen im Wundgewebe werden gehemmt, was eine Verzögerung der Wundheilung zur Folge hat. (Hartmann⁷³) Selbst in die Faserbildung des Narbengewebes greifen die Glucocorticoide ein, indem nur wenige kurze Fasern gebildet werden und die Kollagenbildung ausbleibt. (Fassbender⁴⁶)

Bei der Behandlung der hyperergischen Entzündung gelingt es also mit Glucocorticoiden, die Voraussetzungen einer allergischen Entzündung (Antikörpersynthese), die Initialphase (Ausbildung sekundärer Entzündungsstoffe), die exsudative und produktive Phase und schließlich auch die Narbenbildung in deutlichem Ausmaß zu unterdrücken bzw. zu hemmen. (Fassbender⁴⁶)

Nebenwirkungen der Steroidtherapie

1. Infektanfälligkeit

Schon erwähnt wurde die Unterdrückung der entzündlichen Reaktionen durch die Glucocorticoide. Durch die Herabsetzung der Kapillarpermeabilität wird die Exsudation vermindert, aber auch die Auswanderung der Granulozyten und Rundzellen gehemmt. Durch das herabgesetzte Wachstum der Fibroblasten wird die Bildung eines Granulationsgewebes beeinträchtigt. Außerdem wird die Antikörpersynthese gehemmt. Durch die Unterdrückung dieser wesentlichen Verteidigungsmechanismen des Organismus kann es zu einer leichteren Ausbreitung und Generalisierung der verschiedensten Infektionen kommen. (Braunsteiner¹⁴, Mathies¹¹⁸) Es besteht vor allem die Gefahr, daß es bei Staphylokokkenabszessen zu einer schweren Septikämie

kommt. Auch kann eine Soorinfektion Ausbreitung erfahren und eine Tuberkulose generalisiert auftreten. (Braunsteiner¹⁴, Kuschinsky u. Lüllmann¹⁰⁷)

2. Ulcusentstehung

Gastritische Beschwerden und das Auftreten eines Ulcus ventriculi oder insbesondere eines Ulcus duodeni unter Steroidmedikation sind die häufigsten Komplikationen der Behandlung. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸, Vorlaender¹⁸⁷)

Bei einer hohen Dosis von 50-100 mg Prednisolon können bis zu 30% der Patienten bei längerer Behandlung ein Ulcus entwickeln, während bei einer Dosis von 20 mg in 10-15%, bei einer Dosis von 5-10 mg in 5% mit dem Auftreten eines Ulcus gerechnet werden muß. Allerdings liegt die Ulcushäufigkeit bei der pcP auch ohne Steroidbehandlung zwischen 2 und 5%. Das cortisoninduzierte Ulcus verläuft aber symptomärmer, so daß der Blutung oder auch der Perforation keine Prodromalerscheinungen vorausgehen müssen. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸, Mathies¹¹⁸)

3. Aktivierung eines latenten Diabetes (sog. Steroid-Diabetes)

Die oben erwähnte gesteigerte Glukoneogenese unter Cortison muß durch vermehrte Insulinproduktion kompensiert werden. (Braunsteiner¹⁴, Kuschinsky u. Lüllmann¹⁰⁷) Beim latenten Diabetes mellitus kommt es dabei zu einer raschen Erschöpfung der Inselzellen und damit zur Dekompensation. Nach Absetzen des Cortisons geht der manifeste Diabetes fast immer vollständig zurück. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸) Unter der Dauertherapie von 5-10 mg Prednisolon täglich wird nur selten ein latenter Diabetes aktiviert, der sich dann auch leicht, unter Umständen sogar diätetisch kompensieren läßt. (Braunsteiner¹⁴)

4. Osteoporose

Auch die Osteoporose stellt eine der wesentlichen Komplikationen der Kortikoidbehandlung dar. Sie wird durch die negative Eiweißbilanz des Organismus während der Therapie hervorgerufen. Es wird dabei sowohl Eiweiß vermehrt abgebaut als auch die Eiweißsynthese gedrosselt. Die Osteoklasten werden durch die Steroide in ihrer Funktion gebremst, während die Osteoblasten ihre Abbaufunktion fortsetzen. (Braunsteiner¹⁴) Es wird nicht nur zu wenig, sondern

auch minderwertiges Knochengewebe gebildet, wobei auch lokale Knochenernährungsstörungen, also Knocheninfarkte und aseptische Nekrosen vorkommen. (Ellegast⁴³, siehe auch Aufdermaur⁴)

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle äußert sich die Osteoporose im Befall der Wirbelsäule, wobei es dann als wesentliche Komplikation nicht selten zum Wirbeleinbruch kommt. Dieses Bild ist vor allem bei älteren weiblicher Rheumatikern zu sehen. (Braunsteiner¹⁴)

5. Störungen im Mineralstoffwechsel werden seit der Einführung der moderneren Glucocorticoide - Prednisolonpräparate, methylierte Prednisolonpräparate, Hexamethason, Triamcinolon - nur mehr selten beobachtet, doch kann es auch unter dieser Medikation bei länger dauernder Therapie zu einer Kaliumverarmung des Gewebes bei normalen Plasmakaliumwerten kommen. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸)

6. Die Blutgerinnung wird durch langdauernde Cortisontherapie beeinflusst, wobei die Gerinnungszeit verkürzt ist. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸, Vorlaender¹⁸⁷)

Patienten mit Thromboseneigung sollten bei Cortisontherapie gleichzeitig mit Antikoagulantien behandelt werden. (Braunsteiner¹⁴)

7. Zu beachten sind weiterhin psychische Nebenwirkungen der Kortikoide. Die Mehrzahl der Patienten weist unter der Therapie ein gesteigertes Wohlbefinden und Euphorie auf, das Schlafbedürfnis ist vermindert, doch nicht selten sind Einschlafstörungen. Dieser Zustand kann sich zu Rastlosigkeit und Reizbarkeit steigern und schließlich können Depressionen vorkommen. In seltenen Fällen wird eine Entwicklung von Psychosen beobachtet. (Braunsteiner¹⁴, siehe auch Roos¹⁵⁰, Kuschinsky u. Lüllmann¹⁰⁷, Steinbach¹⁶⁷)

8. Generalisierte Arteriitisformen, eindeutig durch Steroidhormone hervorgerufen, sind beobachtet worden. (Vorlaender¹⁸⁷)

9. Muß aus besonderen Gründen die Hormontherapie über lange Zeit mit hohen Dosen erfolgen, so kann sich ein sogenannter Steroid-Pseudo-Rheumatismus entwickeln. Er geht jedoch nicht mit einer Steigerung der entzündlichen Gelenksymptome einher, seine Schmerzen sind vielmehr über den ganzen Körper verteilt und werden vorwiegend in die Muskulatur lokalisiert. Der Zustand bessert

sich nach Reduzierung der Steroid-Dosis. (Hartmann u. Behrend⁷⁴, Kaiser⁹⁸, Mathies¹¹⁸, Vorlaender¹⁸⁷)

Häufig sind die Cushing-Symptome Vollmondgesicht, Akne, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Auftreten eines Fettnackens und Hirsutismus, der (nach Mathies¹¹⁸) durch vermehrte androgen wirksame Metabolite zustande kommen dürfte. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸, Vorlaender¹⁸⁷)

Bei längerer und höher dosierter Kortikoidmedikation wird das Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - System ruhig gestellt. Nach Absetzen der Medikation benötigt es 2-4 Tage, um wieder funktionstüchtig zu werden. Deshalb soll die Reduktion der Kortikoid-Dosis nach höher-dosierter und längerer Behandlung graduell erfolgen, um der Nebennierenrinde Zeit zur Erholung zu lassen. (Braunsteiner¹⁴, Kaiser⁹⁸, Mathies¹¹⁸)

Durch Gaben von ACTH kann diese Erholungsphase der Nebennierenrinde nicht verkürzt werden. (Herrmann⁸¹)

Die Therapie mit Glucocorticoiden

In Anbetracht der häufigen und ernsten Nebenwirkungen der Hormontherapie muß eine exakte Indikationsstellung zu ihrer Anwendung gefordert werden. VORLAENDER¹⁸⁷ weist darauf hin, daß zu viele Patienten Steroide erhalten, die sie noch gar nicht benötigen, die dann aber mit anderen Präparaten nicht mehr auskommen und immer wieder zu den Steroiden greifen. (siehe auch Rothermich¹⁵¹)

Ist die Indikation zur Anwendung der Steroide gegeben, dann wird nach dem Prinzip der Dauer- oder intermittierenden Therapie behandelt. Es gilt, den hinsichtlich vermehrter Schübe individuell unterschiedlichen Prozeß abzudecken und die einzelnen Schübe zusätzlich medikamentös anzugeben, bis sie abgeklungen sind.

(Schlegel¹⁵⁵) Im interkurrenten akuten Schub sind die Glucocorticoide unentbehrlich, (Fellinger⁴⁸, Voit¹⁸¹) und oft sind Dosen von 20-30(-50) mg Prednison erforderlich. (Kaiser⁹⁸, Schlegel¹⁵⁵, Vorlaender¹⁸⁷)

Wird diese Dosierung des akuten Schubes über mehrere Wochen gegeben, so kann die ganze Skala der oben erwähnten Nebenwirkungen

auftreten. (siehe bei Braunsteiner¹⁴) Diese Dosierung ist je nach Lage des Falles zeitlich befristet anzusetzen. (Vorlaender¹⁸⁷) Die Dauertherapie stellt ein sehr viel schwierigeres Problem dar, da nur verhältnismäßig niedrige Dosen (beim Prednison bzw. Prednisolon täglich 7,5 mg allerhöchstens 10 mg) das Auftreten eines Cushing-Syndroms nicht erwarten lassen. (Voit¹⁸¹) Als Faustregel kann gelten, daß bei 5 mg Prednison oder wirkgleichen Dosen auch in 5% mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. (Günther⁶⁴) Die wirkgleichen Kortikoid-Dosen sind (nach Geyer⁵⁹):

Prednison, Prednisolon	5 mg
16-Methylenprednisolon	6 mg
6-Methylprednisolon	4 mg
Triamcinolon	4 mg
6-Fluoroprednisolon	2 mg
Paramethason	2 mg
Dexamethason	0,75 mg
Betamethason	0,75 mg

Die Dauerbehandlung soll denjenigen Fällen vorbehalten sein, in denen andere Antirheumatika - zusammen mit Schonung und mit Wärmepackungen der befallenen Gelenke - versagt haben, bzw. die Prozeßaktivität nicht genügend dämpfen konnten. (Enderlin⁴, Gamp⁵³, Günther⁶⁴, Rothermich¹⁵¹, Vorlaender¹⁸⁷)

Dabei wird die tägliche Initialdosis von 25-30 mg Prednisolon sehr langsam und vorsichtig reduziert bis zu täglichen Gaben von 2,5-7,5 bis maximal 10-15 mg Prednisolon. (Gamp⁵³, Günther⁶⁴, Hartmann u. Behrend⁷⁴, Hollmann⁸⁸, Kaiser⁹⁸, Rothermich¹⁵¹, Schlegel¹⁵⁵, Vorlaender¹⁸⁷)

Bei monoartikulären Arthritisformen, und bei Polyarthritiden, bei denen ein Gelenk besonders aktiv oder hartnäckig befallen ist, läßt sich das entzündliche Geschehen mit intraartikulären Steroid-Injektionen günstig beeinflussen. (Gamp⁵³, Günther⁶⁴, Rothermich¹⁵¹ Miehle¹⁵²) Dabei läßt sich eine gezielte antiphlogistische Wirkung auf das einzelne Gelenk oder eine Allgemeinwirkung mit bevorzugter Wirkung auf das injizierte Gelenk hervorrufen. (Enderlin⁴⁴) Der gleiche Autor bevorzugt bei der i.a.-Injektion die Mischspritze mit der Kombination eines rasch und kurz wirksamen Steroids (z.B. Dexamethason-Acetat) mit einem Präparat, das mehr

einen protrahierten Effekt zeigt. (z.B. Hydrocortison, Triamcynolon-Acetonid)

Liegen jedoch infektiöse Prozesse in Gelenknähe vor, so kann es durch die Injektion zu einer Keimeinschleppung und ungehemmten Entfaltung von Infektionen kommen, da ja die Infektresistenz durch die Glucocorticoide herabgesetzt wird. (Dietrich³⁶)

Die Gefahr der Infizierung des Gelenkes kann aber bei strenger Asepsis und adaequater Hautdesinfektion (Entfettung der Haut mit Benzin und 2maliger Anstrich mit einem Desinfiziens) weitgehend ausgeschaltet werden. (Dietrich³⁶, Enderlin⁴⁴) So beobachtete Enderlin⁴⁴ bei 100.000 i.a.-Injektionen nur 5 Infekte.

b.) Indometacin = Amuno

Indometacin ist ein nichthormonales Antirheumatikum. Es ist 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure, ein Derivat des Indols, das sich in seinem chemischen Aufbau völlig von den bisher gebräuchlichen Antirheumaticis, den Salicylaten und Pyrazolonen, unterscheidet.

In der Bundesrepublik Deutschland ist es als Amuno seit 1965 im Handel und in Kapseln (25 mg) und Suppositorien (50 mg und 100 mg) erhältlich.

Im Tierversuch zeigte Indometacin eine starke antiphlogistische und antipyretische Wirkung. Oral gegeben erwies sich im Granulomhemmtest bei der Ratte sein antiphlogistischer Effekt 85-mal stärker als der des Phenylbutazon und 4-mal stärker als der des Hydrocortison. (Winter u. Risley u. Nuss²⁰¹) Die durch subapeunorale Injektion von Carrageen, Formalin oder proteolytischen Enzymen hervorgerufenen Ödeme werden durch Indometacin gehemmt. (Domenjoz u. Mörsdorf³⁷, Mörsdorf¹³¹, Winter u. Mitarb.²⁰¹)

Der Mensch resorbiert Indometacin aus dem Magen rasch. Der Plasmaspiegel erreicht 4 Stunden nach oraler Gabe sein Maximum. Dabei liegt Indometacin in unveränderter Form vor. 94% sind an Flasmaproteine gebunden. Die Ausscheidung erfolgt sowohl über den Urin als auch über die Fäces. (Harman et al.⁶⁸)

HIEMEYER u. FEYEN⁸⁴ untersuchten am Menschen die antiphlogisti-

sche Wirkung des Indometacin mit Hilfe des von HEILMEYER und HIEMEYER⁸⁰ beschriebenen Lipopolysaccharid-Hauttestes (Piromen-hauttest). Dabei wird Piromen, ein Lipopolysaccharid aus Pseudomonas, intrakutan appliziert, wo es eine lokale Entzündung hervorruft. Indometacin übte eine starke antiphlogistische Wirkung auf das Piromen-induzierte Erythem aus, wobei es oral und rektal verabreicht wirksam war. Im entzündungshemmenden Effekt kommen bei diesem Hauttest 100-125 mg Indometacin etwa 30 mg Prednison gleich.

Klinische Erfahrungen mit Indometacin liegen mittlerweile in großer Zahl vor.

Klinische Tests in Doppelblindversuchen zeigten eine deutliche Überlegenheit des Indometacin im Vergleich zu Placebo, indem Indometacin eine signifikante Besserung der Schmerzer, der morgentlichen Steifheit, der Schwellung und der Druckschmerzhaftigkeit bewirkte. (Brocklehurst u. Humphreys¹⁵, Wanka u. Mitarb.¹⁹², Ward¹⁹⁴) Das Cooperating Clinics Committee der American Rheumatism Association²⁸ fand allerdings in einer jüngst veröffentlichten Studie keinen Unterschied bei gleichzeitiger Gabe von Indometacin und Aspirin gegenüber der Applikation von Placebo und Aspirin. In der mit Indometacin + Aspirin behandelten Gruppe traten häufiger Nebenwirkungen auf, aber nach Absetzen der Therapie war in dieser Gruppe auch eine stärkere Verschlechterung des Krankheitsbildes zu sehen, was sich besonders bei der morgentlichen Steifheit äußerte. Die Dosierung des Aspirin war den Patienten freigestellt und deshalb nicht überschaubar.

Auch DONNELLY u. Mitarb.³⁸ konnten bei einer Erhaltungsdosis von maximal 125 mg/die einen antiphlogistischen Effekt des Indometacin verglichen mit Placebo nicht verifizieren. 9 ihrer 30 Patienten erhielten als Basistherapie entweder Chloroquin oder Oxyphenbutazon oder Mifenazon oder Gold auch weiterhin während der Indometacinbehandlung. Allen 30 Patienten war zusätzliche Einnahme von Aspirin erlaubt. Es fiel auf, daß alle Patienten unter Indometacin körperlich stärker belastet werden konnten und Ermüdungserscheinungen verzögert einsetzten. Nebenwirkungen traten bei Indometacin (60%) und Placebo (56,7%) mit gleicher Häufung auf. Jedoch klagten die Patienten, die unter Indometacin Nebenwirkungen angaben, häufiger

über diese Erscheinungen.

Ein Doppelblindversuch mit Indometacin und Phenylbutazon erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Linderung der Symptome, Phenylbutazon unterdrückte besser die Morgensteifigkeit und Indometacin entwickelte einen günstigeren Einfluß auf die Gelenkschwellung. (Hart u. Boardman⁷²) RAUTERBERG¹⁴⁶ sah - ebenfalls im Doppelblindversuch - eine leichte Überlegenheit des Phenylbutazon (4 x 100 mg) gegenüber Indometacin (4 x 25 mg). Dabei traten bei Phenylbutazon jedoch mehr unerwünschte Nebenwirkungen auf. Im Vergleich zu Aspirin sahen GASPARDY u. Mitarb.⁵⁵ bessere klinische Resultate bei Indometacin, während PINALS u. SUMNER¹⁴² keinem der beiden Medikamente einen Vorteil zuschreiben konnten. Den Glucocorticoiden ist Indometacin eindeutig unterlegen. (Casolo¹⁷, Smyth¹⁶⁵)

FRANKL u. MÜLLER⁵¹ behandelten im Mittel 7 Wochen lang 197 Patienten mit Indometacin - 86 Fälle mit degenerativen Krankheitsbildern und 111 Fälle mit pcP - mit Anfangsdosen von 75-100 mg/die und langsamer Dosissteigerung bis auf 75-150 mg/die. Bei den 111 Fällen mit pcP waren bei frischen rheumatisch-entzündlichen Stadien, die vorher nicht mit anderen Antirheumaticis behandelt worden waren, die besten klinischen Ergebnisse zu sehen. Die für Infekte und auch für die pcP so kennzeichnende sekundäre Anämie (siehe bei Böni u. Jung¹¹, Keiderling¹⁰¹, Kölle¹⁰⁴, Wöhler²⁰²) besserte sich unter alleiniger Indometacinmedikation. Nebenwirkungen traten bei 28 von 111 Patienten mit pcP auf. Es waren hauptsächlich Irritationen der Magenschleimhaut, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Ein Ulcus wurde nicht gesehen und die Irritationen des Magens verschwanden nach Absetzen oder Dosisreduzierung relativ schnell. Alle diese Patienten waren schon lange an pcP erkrankt und waren bereits jahrelang mit Kortikosteroiden oder Phenylbutazon behandelt worden. Das Blutbild, die Leberfunktion und der Urinstatus wurden nicht beeinträchtigt.

MEYER u. SCHÖNFELD¹²³ berichten 22 Fälle von pcP, die über die Zeit von 4-8 Wochen nach einer Anfangsdosis von 100-125 mg/die später zwischen 50 und 400 mg/die Indometacin erhielten. Diese Patienten standen vor Beginn und auch während der Indometacinbe-

handlung unter einer Basistherapie, die physikalische Maßnahmen und Salicylate oder Chloroquin oder Gold oder Glucocorticoide beinhalten. Unter der Indometacinmedikation besserten sich 12 von 22 Fällen. Die Nebenwirkungen - Schwindel, Magensensationen, Erbrechen - traten zu Beginn der Therapie auf und verschwanden manchmal selbst bei gleichbleibender Dosis ansonsten aber bei geringerer Dosierung.

MARMONT u. Mitarb.¹¹⁶ gaben Indometacin in 22 Fällen von pcF einen längeren Zeitraum - Minimum 14 Tage, Maximum 9 Monate - und konnten in nur 2 Fällen ein enttäuschendes Resultat sehen. Bei einer Dosierung von 150-200 mg/die wurden in schweren aktiven Fällen der entzündliche Prozeß und die funktionelle Kapazität nur leicht oder kaum beeinflusst, während mit der gleichen Dosierung in milder verlaufenden Fällen ein hoher Effekt zu erzielen war. Indometacin zeigte eine gute gleichbleibende fiebersenkende Wirkung. Eine Dosierung über 200 mg/die brachte eine starke Steigerung der Nebenwirkungen.

ROTHERMICH^{152,153} untersuchte die Wirkung des Indometacin bei einer Langzeittherapie (maximal 42 Monate) bei 117 Fällen von rheumatoider Arthritis. Die Wirkung des Indometacin wurde beurteilt 1. durch die Fähigkeit Kortikosteroide einzusparen und 2. durch intermittierende Placebogabe. In der Gruppe der klassischen rheumatoiden Arthritis (ARA-Kriterien Steinbrocker), die notorisch therapieresistent ist, lag der Prozentsatz günstiger Resultate überraschend hoch bei 65%. Bei sicherer und wahrscheinlicher rheumatoider Arthritis betrug er 82%. Die Dosierung war annähernd gleich. Wenn keine Nebenwirkungen auftraten, lag die Erhaltungsdosis bei der großen Mehrheit der Patienten zwischen 100 und 200 mg/die. Von den 88 Patienten, die gute bis ausgezeichnete Resultate zeigten, standen 69 unter einer Kortikosteroiderhaltungstherapie als die Indometacinbehandlung begann. Bei 44 von ihnen konnte die Steroiddosis um 25% und mehr reduziert werden. Im einzelnen: 3 Patienten Reduzierung um 25%; 8 Patienten 33 1/3%; 10 Patienten 50%; 4 Patienten 75%; 19 Patienten 100%(!). Nebenwirkungen traten in hoher Anzahl auf. Etwa die Hälfte aller Patienten zeigte Irritationen des Zentralnervensystems - Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, sensorische Störungen - und ein

Viertel hatte Magen-Darm-Symptome. ROTHERMICH führte außerdem an 6 Patienten Versuche zur Bestimmung der toxischen Dosis durch. Die 6 Fälle sind in die Anzahl der Nebenwirkungen aufgenommen, aber nicht bei den Behandlungsergebnissen aufgeführt. Der Autor empfiehlt die Aufnahme des Indometacin in das Gesamtprogramm der Behandlung der primär chronischen Polyarthrititis.

MÜLLER¹³² berichtet über 1071 Fälle, die langfristig mit Amuno (Indometacin) behandelt wurden. Davon waren 792 Patienten an pcP erkrankt. Als Kriterien der Wirksamkeit wurden der Rückgang der Schwellung, Nachlassen der Schmerzen, Abnehmen der Morgensteifigkeit und Besserung des Allgemeinbefindens im besonderen gewertet. Bei einer maximalen Dosierung von 150 mg oral bzw. 300 mg rektal waren nach ca. 45 Tagen Therapie 696 der 792 pcP-Fälle befriedigend, gut oder sehr gut gebessert, in 96 Fällen konnte keine Besserung erzielt werden. In etwa 10% der Fälle mußte eine Kombinationsbehandlung mit Steroiden und Amuno vorgenommen werden. Die höchste Erfolgsquote gaben die Stadien I-II (Steinbrocker), aber auch fortgeschrittenere Stadien zeigten noch gute Therapieergebnisse. Die Nebenwirkungen waren auf Magenunverträglichkeit und reversible Erscheinungen wie Schwindelgefühl, Kopfdruck bis zu Kopfschmerz beschränkt. 133 Patienten gaben Nebenwirkungen an, wobei Erscheinungen stärkerer Art bei 22 Patienten auftraten, die aber bereits durch andere Medikamente vorgeschädigt waren. Bei rektaler Applikation kam es häufiger zu Stuhldrang mit leichten Reizerscheinungen des Rektums. Ein Ulcus, das exakt und eindeutig durch Amuno hervorgerufen war, wurde nicht beobachtet. Auf Grund der hohen Erfolgsquote und der geringen Nebenwirkungen bezeichnet der Autor Amuno als "Antirheumatikum der Wahl" bei der pcP vor allem für die Langzeittherapie.

Seitdem im Jahre 1960 die klinische Anwendung des Indometacin begann, ist in der internationalen Literatur eine Flut von Veröffentlichungen (weit über tausend) erschienen, von denen die Mehrzahl über den Einfluß des Präparates auf die Erkrankungen des sog. rheumatischen Formenkreises insbesondere auf die primär chronische Polyarthrititis berichtet. (Mezey¹²⁴) Aus einer größeren - aber in Anbetracht der Fülle beschränkten - Anzahl der

Arbeiten ergibt sich für die klinische Anwendbarkeit des Indometacin das folgende Bild.

Indometacin hat eine oft eindrucksvolle schmerzlindernde Wirkung (Ballabio⁵, Berman⁹, Council on drugs³⁰, Egelius³⁹, Hart u. Boardman⁷⁰, Hart u. Mitarb.⁷¹, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Miehle¹²⁶) verbunden mit einem schnell einsetzenden muskelrelaxierenden und fiebersenkenden Effekt. (Alletag³, Ballabio⁵, Berman⁹, Casolo¹⁷, Council on drugs³⁰, Lange¹⁰⁸, Marmont u. Mitarb.¹¹⁶, Vorlaender¹⁸⁶)

Indometacin hat eine starke antiphlogistische Wirkung, was klinisch im Rückgang der Gelenkschwellung, der akut-entzündlichen Rötung und in einer Besserung der schmerzhaften Unbeweglichkeit imponiert. (Berman⁹, Casolo¹⁷, Cattoggio¹⁹, Hart u. Boardman^{70,72}, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Mathies u. Mitarb.¹²⁰, Meyer u. Schönfeld¹²³, Miehle¹²⁶, Norcross¹³⁶, Smyth¹⁶⁵, Vorlaender¹⁸⁶) Einige Autoren bezeichnen Indometacin als das stärkste nicht-hormonale Antiphlogistikum. (Hart u. Mitarb.⁷¹, Müller¹³², Norcross¹³⁶)

Indometacin hat sein Wirkungsspektrum besonders in frisch-entzündlichen Fällen und entzündlichen Schüben. Es ist in den Stadien I-II (Steinbrocker) wirksamer als in weiter fortgeschrittenen Stadien der pcP, wobei es aber auch in letzteren noch gute klinische Ergebnisse zeigt und intermittierende Schübe unter Umständen auf eine Dosiserhöhung ansprechen. (Berman⁹, Council on drugs³⁰, Frankl⁵⁰, Frankl u. Müller⁵¹, Gaspard et al.⁵⁵, Hart u. Boardman⁷⁰, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Marmont u. Mitarb.¹¹⁶, Miehle¹²⁵, Müller¹³², Rothermich^{152,153})

Besonders hervorzuheben ist der steroideinsparende Effekt der Indometacin-Behandlung, wodurch in manchen Fällen eine weitere Steroidmedikation überflüssig wird. (Berman⁹, Casolo¹⁷, Clark²⁴, Council on drugs³⁰, Holt u. Hawkins⁸⁹, Husmann⁹³, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Marmont u. Mitarb.¹¹⁶, Mathies¹¹⁹, Mathies u. Mitarb.¹²⁰, Norcross¹³⁶, Rothermich^{152,153}, Thompson u. Percy¹⁷⁸, Vorlaender¹⁸⁶, Ward¹⁹⁴)

Bei den serologischen Reaktionen tritt unter der Indometacintherapie eine schnelle Rückbildung der Alpha-2-Globulinvermehrung und des C-reaktiven Proteins, also der Reaktionen der

akut-entzündlichen Phase, auf, während die Rheumafaktoren und alle gewebsgebundenen Immunvorgänge eine träge Rückbildung zeigen. (Casolo¹⁷, Josenhans⁹⁷, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Müller¹³², Rothermich^{152,153}, Vorlaender¹⁸⁶)

Auch die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit bildet sich selbst unter Langzeittherapie nur sehr träge oder gar nicht zurück. (Casolo¹⁷, Frankl⁵¹, Gaspard et al.⁵⁵, Holt u. Hawkins⁸⁹, Meyer u. Schönfeld¹²³, Müller¹³², Rauterberg¹⁴⁶, Taubner et al.¹⁷⁷, Vorlaender¹⁸⁶)

Nebenwirkungen

(dabei wurden die Arbeiten nicht berücksichtigt, in denen Indometacin in der anfänglich gebräuchlichen Tablettenform angewandt wurde)

Die Nebenwirkungen des Indometacin erstrecken sich auf Beschwerden von seiten des Zentralnervensystems und des Gastrointestinaltraktes;

zerebral: Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Verwirrtheit

gastrointestinal: Völlegefühl, Magenschmerzen, Brechreiz, Gastritis aber nicht Ulcus

Diese Erscheinungen können im Einzelfall zum Absetzen der Therapie zwingen, im allgemeinen treten sie jedoch nur in den ersten Wochen der Behandlung auf, sind geringfügig und lassen bei gleicher oder reduzierter Dosierung bald in der Intensität nach. Nach Absetzen der Therapie verschwinden sie völlig. (Ballabio⁵, Catoggio¹⁹, Council on drugs³⁰, Frankl u. Müller⁵¹, Gaspard et al.⁵⁵, Hart u. Boardman⁷², Mathies et al.¹²⁰, Miehke¹²⁵, Meyer u. Schönfeld¹³², Müller¹³², Rothermich^{152,153}, Smyth¹⁶⁵, Taubner et al.¹⁷⁷, Thompson u. Percy¹⁷⁸)

Bei alten Menschen (über 70 Jahre) treten die Nebenwirkungen gehäuft auf. (Brocklehurst u. Humphreys¹⁵)

Seit der Einführung der Suppositorien können über diesen Applikationsweg - bei gleichem Blutspiegel und therapeutischem Effekt wie nach oraler Gabe - vor allem die gastrointestinalen Erscheinungen in Häufigkeit und Schweregrad vermindert werden (Frankl⁵⁰, Holt u. Hawkins⁸⁹, Mathies et al.¹²⁰, Rothermich^{152,153}, White-

house u. Hart²⁰⁰) und durch zusätzliche Gabe von Antazida auf ein Minimum reduziert werden. (Miehlke¹²⁵)

Auch bei langzeitiger Indometacin-Behandlung werden Leber- und Nierenfunktion und das hämatopoetische System nicht erkennbar geschädigt. (Berman⁹, Council on drugs³⁰, Frankl⁵⁰, Frankl u. Müller⁵¹, Gaspard et al.⁵⁵, Hart u. Boardman⁷⁰, Miehlke¹²⁵, Müller¹³², Rothermich^{152,153}, Smyth¹⁶⁵) Auch konnte ein Einfluss auf die Blutgerinnung nicht gesehen werden. (Frost u. Hess⁵², Müller u. Zollinger¹³³, Müller u. Herrmann¹³⁴)

In jüngster Zeit werden insgesamt 8 Fälle berichtet, deren Schädigung möglicherweise durch Indometacin hervorgerufen wurde: 1 Fall von Hepatitis (Fenech et al.⁴⁹), 1 Fall von akuter Pankreatitis (Guetta⁶⁶), ein 12-jähriger Junge verstarb an toxischer Hepatitis (Kelsey u. Scharyj¹⁰²), 3 Fälle in denen eine bereits latent vorhanden gewesene Infektion aktiviert wurde. (Solomon¹⁶⁶) Der Tod zweier weiterer Kinder nach hohen Dosen Indometacin wird auf eine durch das Medikament herabgesetzte Infektoresistenz zurückgeführt. (Jacobs⁹⁴)

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung wird eine Tagesdosis von 50-75 mg empfohlen und danach - falls erforderlich - eine langsam steigende Dosierung bis 150 mg bis maximal 200 mg/die, wobei die Tagesdosis über den Tag verteilt nach den Mahlzeiten oder mit einem Glas Milch genommen werden soll.

Auf Grund der geringeren Anfangsdosierung lassen sich einerseits die Erfolgsquote steigern, andererseits die Nebenwirkungen reduzieren. (Casolo¹⁷, Council on drugs³⁰, Kretschy u. Pietschmann¹⁰⁶, Marmont u. Mitarb.¹¹⁶, Mathies et al.¹²⁰, Miehlke¹²⁵, Rothermich^{152,153}, Thompson u. Percy¹⁷⁸)

Durch die zusätzliche abendliche Gabe eines Zäpfchens kann eine schmerzlose ungestörte Nachtruhe erreicht werden und die für die pcP so charakteristische Morgensteifigkeit umgangen werden. (Holt u. Hawkins⁸⁹, Frankl⁵⁰, Mathies et al.¹²⁰, Miehlke^{125,126}, Whitehouse u. Hart²⁰⁰)

Indometacin ist ein stark antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch wirksames Antirheumatikum, das bei geringen Nebenwirkungen in etwa 50-70% der Fälle von primär chronischer Polyarthrititis eine Besserung des Krankheitsbildes bringt.

2.) Prototyp eines immunsuppressiv wirksamen Therapeutikums Atzathioprin (Imuran)

Anhand von Prototypen wurde die konservative medikamentöse anti-rheumatische Therapie der primär chronischen Polyarthrititis dargelegt. Alle diese Präparate wirken nur rein symptomatisch und vermögen nicht, in die kausalen Zusammenhänge einzugreifen.

Erst in jüngerer Zeit wurden die immunologisch-pathogenetischen Vorgänge bei der pcP erkannt, eine Erkenntnis, die es gestattet, das Krankheitsgeschehen mit Medikamenten zu unterdrücken, die in dieser Immunkonzeption der pcP s.o. ihren Angriffsort finden. Im folgenden soll ein Prototyp dieser Immunsuppressiva referiert werden.

Azathioprin - 6-((1-Methyl-4-nitro-5-imidazolyl)Thio)purin - ist ein Derivat des 6-Merkaptopurins, in dem ein Imidazolring das Wasserstoffatom der Sulfhydrylgruppe des 6-Merkaptopurin ersetzt. In der Bundesrepublik Deutschland ist es als Imurel im Handel.

a.) Wirkungsweise

Azathioprin und seine Muttersubstanz, das 6-Merkaptopurin (6-MP), sind Antimetabolite, die als Purinantagonisten durch Substratkonkurrenz die intrazelluläre Nucleinsäuresynthese hemmen.

(McCollister et al.³⁷, Elion u. Hitchings⁴⁰, Elion et al.⁴²)

Für die immunsuppressive Therapie von besonderer Wichtigkeit ist dabei die Hemmung der Teilungsfähigkeit proliferierender immuno-kompetenter Zellen.

Der Spätreaktionstyp hyperergischer Entzündungen - aufrechterhalten durch die zellständigen Antikörper der immuno-kompetenten

Lymphozyten - wird durch Azathioprin sehr viel mehr beeinflusst als die Bildung der humoralen Antikörper. (Borel u. Schwartz¹², Hitchings u. Elion⁸⁵, Hoyer et al.⁹², Nathan et al.¹³⁵, Swanson u. Schwartz¹⁷⁵)

Azathioprin wurde deshalb zur Unterdrückung der immunologischen Abwehr von Nierenhomotransplantaten mit einigem Erfolg angewandt. (Woodruff et al.²⁰³)

Die Wirkung des Azathioprin zielt also hauptsächlich nicht auf eine direkte Hemmung der Antikörpersynthese sondern auf eine Proliferationshemmung der antikörper-produzierenden Lymphozyten, was einer indirekten Verminderung der Menge der zellgebundenen Antikörper gleichkommt.

Neben dieser Hemmung der zellgebundenen Immunvorgänge ist auch ein antiphlogistischer Effekt dieser Substanz zu beobachten, (Borel u. Schwartz¹², Göggel u. Epperlein⁶⁰, Page et al.¹³⁸) und GERLACH⁵⁸ konnte einen hemmenden Einfluß auf den gesteigerten Mesenchymstoffwechsel feststellen, so daß also auch die 'unspezifische Mesenchymreaktion' nach HAUSS⁷⁶ durch Azathioprin günstig beeinflusst wird.

Das Stoffwechselschicksal des Azathioprins ist identisch mit dem der Muttersubstanz, 6-Merkaptopurin, da Azathioprin fast völlig aber verzögert in 6-Merkaptopurin überführt wird. Dies ermöglicht im Vergleich zu 6-Merkaptopurin eine langsamere, länger andauernde Wirkung. Ausscheidungsprodukte im Urin sind: zum größten Teil 6-Thioharnsäure, zu geringem Anteil 6-Merkaptopurin und nur geringfügig Azathioprin selbst. (Elion u. Hitchings⁴⁰, Elion et al.⁴¹, Elion et al.⁴²)

Eine immunsuppressive Wirkung von 6-Merkaptopurin und Azathioprin ist neben der Anwendung bei Nierentransplantationen auch bei verschiedenen Autoaggressionskrankheiten festgestellt worden, so bei

erworbener hämolytischer Anämie, (Corley et al.²⁹, Hitzig⁸⁶, Hitzig u. Massimo⁸⁷, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Lorenzen u. Videbaek¹¹³)
Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom, (Corley et al.²⁹, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Kluthe et al.¹⁰³, Merril¹²², Poser et al.¹⁴³, Rhomberg u. Siegenthaler¹⁴⁷, Schütterle u. Schultis¹⁶², Shearn¹⁶⁴, White et al.¹⁹⁹)

Immunthrombozytopenie, (Bouroncle u. Doan¹³, Corley et al.²⁹, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Heimpel et al.⁷⁷, Richmond et al.¹⁴⁸)
chronischen Lebererkrankungen, (Gerhartz u. Weise⁵⁶, Gerhartz u. Mitarb.⁵⁷, Göggel u. Epperlein⁶⁰, Heuckenkamp u. Zöllner⁸³, Mackay et al.¹¹⁵, Page et al.^{138,139}, Perings et al.¹⁴⁰)
Arteriitis, (Barnikol u. Vorlaender⁷, Corley et al.²⁹, Lorenzen u. Videbaek¹¹³, Merrill¹²²) und bei
Lupus erythematoses visceralis. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Corley et al.²⁹, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Lorenzen u. Videbaek¹¹³, Lorenzen u. Mitarb.¹¹⁴, Merrill¹²², Miescher¹²⁷, Moens u. Brocteur^{129,130}, Rhomberg u. Siegenthaler¹⁴⁷)

In der immunsuppressiven Therapie der primär chronischen Polyarthritidis wandten O'BRIEN u. Mitarb.¹³⁷ den Folsäureantagonisten Amethopterin (Methotrexat) an.

CHLUD u. Mitarb. erzielten sehr gute Ergebnisse mit den aus der Tumorbehandlung bekannten Zytostatika Trenimon, Proresid und Endoxan. (Chlud et al.²¹, Clud, et al.²², Jesserer et al.⁹⁶).

In 50%-90% der Fälle kam es zu einer klinischen und serologischen Besserung, wobei jedoch gehäuft gastro-intestinale Erscheinungen auftraten. Die Autoren geben für diese Behandlung weitgehende Kontraindikationen an: Gravidität, Wachstumsalter, Frauen im konzeptionsfähigen Alter, Männer im zeugungsfähigen Alter. Es sollen aber immer noch 2/3 aller Polyarthritiker erfaßt werden können. HOFPE u. Mitarb.⁹⁰ und WEISE u. Mitarb.¹⁰⁶ konnten im Tierversuch die immunsuppressive Wirkung des Endoxan nachweisen, die dosisabhängig und reversibel ist.

JESSERER⁹⁵ konnte in den letzten 3 Jahren etwa 300 Fälle von rheumatoider Arthritis übersehen, die zytostatisch-immunsuppressiv behandelt wurden. Die Therapie soll mit einem intensiven Initial-effekt beginnen, der durch intravenöse Applikation über 5 bis 20 Tage zu erzielen ist. Danach soll eine niedrigere Dauerdosierung fortgeführt werden, wobei sich die Dosishöhe nach dem Verhalten der Leukozyten im Blut richtet. Eine Kombinationstherapie mit anderen antirheumatischen Medikamenten ist angebracht. Um irreversible Gelenkschäden zu vermeiden, soll die zytostatische Therapie

möglichst frühzeitig einsetzen.

b.) Ergebnisse mit Azathioprin bei der primär chronischen Polyarthrititis

Über die immunsuppressive Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit Azathioprin liegen bisher vor die Veröffentlichungen von BARNIKOL u. VORLAENDER⁷, ENDERLIN u. GROSS⁴⁵, GERHARTZ u. WEISE⁵⁶, GROSS u. Mitarb.⁶¹, LORENZ¹¹², LORENZEN u. VIDEBAEK¹¹³, MOENS u. BROCTEUR^{16,129,130}, PHILLIPS u. Mitarb.¹⁴¹, STOEBER u. Mitarb.¹⁷⁰, VORLAENDER¹⁸⁷, VORLAENDER¹⁹⁰.

BARNIKOL u. VORLAENDER⁷ berichten ihre Erfahrungen mit der Langzeitbehandlung der pcP mit Azathioprin bei 9 Fällen, die gemäß der Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung von MARTINI¹¹⁷ 9 Vergleichsfällen von pcP unter konventioneller antirheumatischer Therapie gegenübergestellt wurden.

Regelmäßig tritt bei den mit Azathioprin behandelten Fällen nach spätestens 3 Wochen eine anhaltende Besserung des Allgemeinbefindens ein, die im Vergleichskollektiv in gleicher Form nur bei den mit Cortison behandelten Fällen zu beobachten war und sich aber auch von der durch Cortison hervorgerufenen Euphorie deutlich unterscheiden ließ. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Gross et al.⁶¹, Moens u. Brocteur^{129,130}, Phillips et al.¹⁴¹, Stoeber et al.¹⁷⁰, siehe auch Vorlaender¹⁸⁷)

Azathioprin beeinflusst nicht die akut-entzündlichen Vorgänge, da es weder analgetisch, noch antipyretisch wirkt, noch ein Soforteinfluß auf die Entzündung erkennbar wird, Wirkungen, wie sie bei der antirheumatischen Therapie mit Glucocorticoiden oder anderen Antiphlogisticis z.B. Indometacin zu beobachten sind. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Stoeber et al.¹⁷⁰, Vorlaender¹⁸⁷)

Trotz des fehlenden Effektes auf den akut entzündlichen Prozeß kommt es schon in frühen Behandlungsstadien zu einer Besserung der Beweglichkeit der befallenen Gelenke (Barnikol u. Vor-

laender⁷, Enderlin u. Gross⁴⁵, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Gross et al.⁶¹), wodurch Gelenkdeformierungen (Kontrakturen) völlig aufgehoben werden können. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Gerhartz u. Weise⁵⁶)

Erst nach mehrwöchiger Dauertherapie kommt es zu einer langsam fortschreitenden und länger anhaltenden Hemmung des progredienten Krankheitsprozesses, die im Vergleichskollektiv antiphlogistisch behandelter Polyarthritiden nur in geringerer Stärke zu sehen ist. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Gross et al.⁶¹, siehe auch Phillips et al.¹⁴¹, Stoeber et al.¹⁷⁰)

Durch diese Hemmung der Progredienz der Erkrankung, die ihren kausalen Angriffspunkt im immunopathologischen Geschehen in der Synovialmembran hat, werden nach längerer Dauertherapie auch die entzündlichen Zeichen in den Gelenken - Schwellung und Schmerz - günstig beeinflusst, wobei Azathioprin in gleicher Weise wirkungsvoll ist wie die symptomatisch wirkenden Antirheumatika. Im Gegensatz zu den Antiphlogisticis erscheint dieser Effekt bei Azathioprin jedoch erst nach mehreren Wochen, (Barnikol u. Vorlaender, siehe auch Gerhartz u. Weise⁵⁶)

Unter Azathioprinlangzeittherapie auftretende neue exsudative Schübe verlaufen objektiv und subjektiv schwächer. (Barnikol u. Vorlaender, siehe auch Gerhartz u. Weise⁵⁶)

Die beschriebene langanhaltende Hemmung der rheumatischen Entzündung wird aber nicht obligat in der Rückbildung der serologischen Phänomene bestätigt. In den Vergleichskollektiven von BARLIKOL und VORLAENDER⁷ war Azathioprin den Antirheumaticis in der positiven Beeinflussung der beschleunigten Blutkörperchensenkungsreaktion, des C-reaktiven Proteins, der Rheumafaktoren und der Hypergammaglobulinämie unterlegen. Die Gammaglobuline und die BSK wurden unter Azathioprin nur in 3 von 9 Fällen und erst nach langer Behandlungsdauer signifikant rückgebildet gefunden. GROSS et al.⁶¹ sahen keine Parallelität zwischen Abfall und Anstieg der ESR und klinischem Zustand, und LORENZ¹¹² berichtet ein Fortbestehen der Laborbefunde ohne Normalisierungstendenz. STOEBER et al.¹⁷⁰ fanden eine leichte Besserung in der BSR, im C-reaktiven Protein und in den Werten der Serumelektrophorese, was von LORENZEN und VIDEBAEK¹¹³ bestätigt wird, wobei die letztgenannten Autoren aber die Gammaglobulinerhöhung unverändert re-

gistrierten. Unter antiphlogistischer Therapie, speziell unter Kortikoidmedikation, kann es hingegen zu einer sogenannten "Maskierung" der serologischen Phänomene kommen, und alle diese Phänomene treten nach Absetzen des Antiphlogistikums sofort wieder in Erscheinung. (Barnikol u. Vorlaender⁷)

Kortikoid einsparung

Ein Kriterium in der Beurteilung nicht-hormoneller Medikamente, wie bei der Behandlung der primär chronischen Polyarthrits Anwendung finden, ist die Fähigkeit dieser Präparate, die bei schweren Fällen von pcP notwendigen Steroiddosen (s.o.) zu reduzieren oder die Steroide im günstigsten Falle völlig zu ersetzen.

Auch unter Azathioprinlangzeittherapie lassen sich die benötigten Steroiddosen reduzieren bzw. sehr gering halten, wobei sich keine nachteiligen Folgen aus der Kombination von Azathioprin und Steroid ergeben. (Barnikol u. Vorlaender⁷, Enderlin u. Gross⁴⁵, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Gross et al.⁶¹, Lorenzen u. Videbaek¹¹³)

So erreichten PHILLIPS et al.¹⁴¹ bei 3 Patienten eine völlige Steroideinsparung von durchschnittlich 6,4 mg Prednison. Bei 9 von weiteren 20 Patienten, die vor Beginn der Azathioprinbehandlung eine Kortikoidmedikation benötigten, konnten PHILLIPS et al.¹⁴¹ eine Prednisonreduzierung um durchschnittlich 24% vornehmen. STOEGER u. Mitarb.¹⁷⁰ erreichten bei 7 von 19 Fällen eine durchschnittliche Prednison einsparung von 8,25 mg.

Alle diese Ergebnisse beziehen sich auf ausgesucht schwere Fälle in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der pcP, die entweder therapieresistent waren oder unter einer Kortikoiddauermedikation mit allen ihren Nebenwirkungen (s.o.) standen, so daß auf Grund der verzweifelten therapeutischen Situation das Risiko eines derart unbekannten Behandlungsversuches aufgenommen werden konnte. Neben klaren Mißerfolgen der Azathioprinlangzeitbehandlung geht aus allen Untersuchungen aber doch ein günstiger Einfluß auf etwa 50%-70% der Fälle hervor, was in diesen schweren Krankheitsstadien als guter Erfolg zu werten ist.

Nebenwirkungen

BARNIKOL u. VORLAENDER⁷ gaben die höchste therapeutische Dosis (100-200 mg/Tag) und sahen unter einer Gesamtzahl von 32 klinischen Einzelbeobachtungen in fast allen Fällen passagere Leukopenien, was von allen anderen Untersuchern bestätigt wird, wobei die Lymphozyten stärker gemindert werden als die Granulozyten. (Gerhartz u. Weise⁵⁶)

Diese Leukozytendepressionen ließen sich aber immer durch Dosisreduzierung relativ rasch ausgleichen, oder sie bildeten sich auch ohne Rücknahme der Tagesdosen spontan zurück. Eine Panzytopenie, wie sie LORENZEN u. VIDEBAEK¹¹³ bei einem Fall von pöF unter der Behandlung mit 6-Merkaptopurin berichten, wurde unter Azathioprin in keinem Fall gesehen. Azathioprin hat im Vergleich zu seiner Muttersubstanz, 6-MP, offenbar eine geringere Toxizität. (Barnikol u. Vorlaender⁷, siehe auch Beurenle et al.¹³, Hitchings u. Elion⁸⁵, Nathan et al.¹³⁵)

Neben der Beeinflussung des weißen Blutbildes übt Azathioprin eine depressive Wirkung auch auf die Hämoglobinsynthese und die Erythrozytenzahlen (Gerhartz und Weise⁵⁶, Lorenzen u. Videbaek¹¹³, Stoeber et al.¹⁷⁰) und auf die Thrombozytenzahlen (Gerhartz u. Mitarb.⁵⁷, Lorenzen u. Videbaek¹¹³) aus.

Weitere Nebenwirkungen sind gastritische Erscheinungen (Nausea, Erbrechen), die aber auch nachlassen und nur selten zum Absetzen der Therapie Veranlassung geben (Barnikol u. Vorlaender⁷, Gerhartz u. Weise⁵⁶, Gross et al.⁶¹, Lorenzen u. Videbaek¹¹³, Moens u. Brocteur^{129,130}, Stoeber et al.¹⁷⁰). BARNIKOL u. VORLAENDER⁷ mußten in nur 2 von 28 langfristig behandelten Fällen eine zeitweilige Unterbrechung der Medikation vornehmen.

3 Fälle von Stomatitiden werden berichtet: BARNIKOL u. VORLAENDER⁷ ein Fall, Heilung unter symptomatischen lokalen Maßnahmen; GROSS u. Mitarb.⁶¹ zwei Fälle, wobei aber neben Azathioprin auch 6-Merkaptopurin und Methotrexat angewandt wurden.

Auf Grund einer zytostatisch bzw. zytotoxischen immunsuppressiven Therapie kann es zu einer Verminderung der zellulären und humoralen Infektabwehr kommen, zu einem erworbenen relativen Antikörpermangelsyndrom mit infolge der verminderten natürlichen Infektabwehr gekauften Infektionen vor allem der oberen Luftwege

(Vorlaender u. Grenzmann¹⁸⁹), die im Einzelfall frühzeitige Antibiotikaaanwendung erfordern. (Vorlaender¹⁸⁵)

Die Dosierung des Azathioprins bei der primär chronischen Polyarthrititis lag bei allen Untersuchern bei 100-200 mg/die und wurde in dieser Höhe auch über lange Zeiträume (bis zu 2 Jahre Barnikol u. Vorlaender⁷) gegeben, wobei klinisch auch kein Nachlassen der therapeutischen Wirksamkeit zu beobachten war. (Barnikol u. Vorlaender⁷)

Die Indikation zur Anwendung des Azathioprin bei der pcP ergibt sich auf Grund der therapeutischen Ergebnisse. Azathioprin hat keinen Soforteinfluß auf die entzündlichen Vorgänge, sondern wirkt durch eine langsam einsetzende, fortschreitende Hemmung des chronisch progredienten Krankheitsprozesses. Infolgedessen findet es seine sinnvolle Anwendung (nach Barnikol u. Vorlaender⁷)

bei allen chronisch progredienten Formen des Gelenkrheumatismus, die durch die konservative antirheumatische Therapie nicht gebessert wurden

bei kortikoidresistenten Fällen der pcP

wenn als Alternative nur eine Steroidlangzeitbehandlung möglich ist, die wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (s.o.) im Einzelfall kontraindiziert sein kann.

Eine Langzeitbehandlung mit Azathioprin soll allerdings nur unter klinischen Bedingungen erfolgen, damit eine sorgfältige Überwachung des Patienten einschließlich aller klinischen und serologischen Kontrolluntersuchungen garantiert ist. (Vorlaender¹⁹⁰)

Als Kontraindikationen werden von BARNIKOL u. VORLAENDER⁷ genannt:

die Schwangerschaft (bisher liegen jedoch keine negativen Berichte vor), Präkanzerosen, therapieresistente, schwerwiegende Infekte, andere bakterielle Komplikationen, schwere Stadien einer Niereninsuffizienz (wobei Azathioprin in zu geringem Maße ausre-

schieden wird und durch Kumulation ernste Nebenwirkungen provozieren kann), eine Leukopenie unter 2.000 Zellen/cmm.

Zusammenfassung der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin

Azathioprin ist eine Substanz, die sowohl durch Unterdrückung der zellulären Antikörperbildung als auch durch eine Hemmung des gesteigerten Mesenchymstoffwechsels kausal in den pathologischen Prozeß bei der primär chronischen Polyarthrit^{is} eingreift und in etwa 50%-70% der Fälle gute Erfolge zeitigt.

Azathioprin hat keine Sofortwirkung im Sinne der Antiphlogistika, sondern es entfaltet einen deutlichen hemmenden Effekt auf die chronisch-progrediente Krankheitsentwicklung, wobei bei der Langzeittherapie bei einer Mindestdosis von 100 mg/die frühestens nach drei Wochen klinische Besserung eintritt.

Eine Kombination von Azathioprin mit Antiphlogisticis, vor allem Kortikoiden, ist gefahrlos und von therapeutischem Nutzen, da sich dabei die benötigte Kortikoiddosis niedrig halten läßt und die schweren Nebenwirkungen einer Kortikoidlangzeittherapie vermieden werden können. Die Kombination dieser Medikamente garantiert den "doppelten Eingriff auf die chronisch progredienten Entzündungsvorgänge im Gewebe, aber auch auf ihre akut-entzündlichen Rezidive" (Vorlaender¹⁹⁰).

C. Eigene Untersuchungen mit MK 715, einem fortentwickelten Indometacin und eigene Ergebnisse hierzu

Die bei der chronischen Polyarthrititis erforderliche Langzeittherapie mit antirheumatisch wirksamen Substanzen ist auch heute noch sehr problematisch, da alle Präparate - auch die oben genannten Prototypen - mit Nebenwirkungen behaftet sind, die im Einzelfall gefährlich sein können.

Um nebenwirkungsfreiere und wirksamere Präparate zu schaffen, werden laufend neue Wirkstoffgruppen und chemische Abkömmlinge bekannter Wirkstoffklassen auf ihren therapeutischen Nutzen untersucht.

Der Medizinischen Universitätsklinik Bonn - als einem von fünf ausgewählten Zentren in der Welt - wurde von amerikanischer Seite eine Substanz zur Verfügung gestellt, die aus Indometacin weiterentwickelt wurde und die Testbezeichnung MK 715 trägt.

Die Untersuchungen mit MK 715 sollten gemäß Aufgabestellung der amerikanischen Firma an wenigen Patienten vorgenommen werden, um intensiv und exakt unter Berücksichtigung der hohen technischen Möglichkeiten bei großzügiger finanzieller Unterstützung den Wirkstoff optimal prüfen und beurteilen zu können.

Die Gesamtauswertung der jeweiligen Untersuchungsergebnisse der fünf ausgewählten Kliniken wird von der Firma selbst vorgenommen, die bereits in eigenen Serien im Tierversuch umfangreiche Vorarbeit geleistet hat.

I. Beschreibung der Ergebnisse

1. Durchführung der Untersuchung

MK 715 ist ein fortentwickeltes Indometacin, das im Tierversuch hervorragende antiphlogistische, antipyretische und analgetische Eigenschaften zeigte.

An der Medizinischen Universitätsklinik Bonn wurde MK 715 an 5 Patienten (4 Fälle von primär chronischer Polyarthrititis und 1

Fall von rheumatischem Fieber) im ersten klinischen Test erprobt. Vorgesehen war bei jedem Patienten eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Wochen. Um die Wirkung von MK 715 eindeutig klären zu können, war die zusätzliche Gabe anderer Antirheumatika nicht zugelassen.

In den ersten 2 Wochen der Behandlung wurden in halbwöchentlichem Abstand und in den folgenden 4 Wochen in wöchentlichem Abstand Laborkontrollen durchgeführt, womit die Werte des roten und weißen Blutbildes, des Urinstatus, des Blutharnstoff-Stickstoffs, des Kreatinin, der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, der alkalischen Phosphatase, des Nüchternblutzuckers und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erfasst wurden. Außerdem wurden in wöchentlichem Abstand der Stuhl auf okkultes Blut untersucht und ein rheumaserologischer Status erhoben, wobei im einzelnen ausgeführt wurden: Immunelektrophorese, C-reaktives Protein, Anti-O-Streptelysintiter, Waaler-Rose-Test, Latexfixationstest, L.E. Schnelltest, Antikörper gegen plasmatische Antigene zum Nachweis der L.E. Faktoren, Agar-Gel-Diffusionstechnik zum Nachweis von Gewebs-Auto-Antikörpern und die Serumelektrophorese.

Vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung wurden ebenfalls alle erwähnten Kontrollen durchgeführt und zusätzlich die Bromthaleinretention und die Glukose-Toleranz bestimmt und ein EKG geschrieben.

In täglichen Messungen wurden das Gewicht, die Achseltemperatur, der Blutdruck (stehend und liegend) und die Pulszahl erhoben und die Anzahl der Erythrozyten pro 5 Blickfelder im Harnsediment ausgemittelt. Täglich wurden die Patienten nach Nebenwirkungen befragt.

Gelenkbefunde wurden vor Beginn der Behandlung, dann in wöchentlichem Abstand und abschließend nach Beendigung der Therapie erhoben. Diese Messungen wurden immer von dem selben Untersucher und möglichst zur gleichen Tageszeit vorgenommen. Die Beurteilung der groben Kraft erfolgte über das subjektive Empfinden des Untersuchers, die Gelenkbeweglichkeit wurde mit einem Winkelmesser und der Gelenkumfang mittels eines Zentimeterbandes gemessen. Zur weiteren Klärung der Beweglichkeit sind die Patienten unter Zeitkontrolle über eine vorher festgelegte Distanz

(in 4 Fällen 50 m, in 1 Fall 12 m) so schnell wie möglich gegangen, aber nicht gelaufen.

Rein subjektiv wurden dagegen vom Patienten beurteilt die Morgensteifigkeit, der Ruheschmerz und die lokale Schmerzhaftigkeit. Der Untersucher und auch der Patient nahmen in wöchentlichem Abstand eine Verlaufsbeurteilung vor, wobei der Stand vor Beginn der Behandlung als O-Wert genommen wurde und der spätere Verlauf in Relation zu diesem O-Wert gesetzt wurde.

2. Fallbeschreibung

Fall Nr. 1

V.J. männlich 42 Jahre

Diagnose: seronegative atypische primär chronische Polyarthrit
Vorgeschichte: Seit September 1966 Schmerzen an beiden Fußgelenken, keine Rötung. Gehen und Auftreten der Füße sehr erschwert. Keine anderen Gelenke befallen. Seit November 1966 Krankenhausaufenthalt, wo mit Tanderil, Tantum und Deltabutazolidin behandelt wurde, ohne daß eine Besserung eintrat. Seit Dezember 1966 befindet sich der Patient in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik Bonn.

Bei der Aufnahme waren vor allem die Gelenke der unteren Extremitäten befallen, bevorzugt beide Fußgelenke, wobei die Konturen der Fußgelenke völlig verstrichen waren. Beide Kniegelenke waren ebenfalls geschwollen und in der Beweglichkeit eingeschränkt. Im rechten Kniegelenk lag vor ein Zustand nach knöchern konsolidierter Patellafraktur mit Sklerose der dem alten knöchern überbrückten Frakturspalt benachbarten Knochenabschnitte. Eine Kapselbiopsie im oberen Sprunggelenk des rechten Fußes ergab im feingeweblichen Bild charakteristische Veränderungen nach Art einer primär chronischen Polyarthrit mit lymphozytärer Infiltration der Synovia.

Der Patient war praktisch gehunfähig. Es wurde mit 30 mg/die Decortin behandelt, dann mit Deltabutazolidin und intensiven physikalischen Maßnahmen. Trotz zwischenzeitlich geringer Besserung

wurde im Endergebnis bis Ende Februar 1967 nichts erreicht. Patient war therapieresistent.

Behandlung mit MK 715:

Nach Beginn der Behandlung mit MK 715 besserten sich die objektiven wie subjektiven Gelenkbefunde schon in den ersten Tagen. Eine entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung trat klar hervor. (siehe Anhang 1A) Während die grobe Kraft und die Beweglichkeit bis zum Versuchsende gebessert blieben, gingen die Gelenkumfänge nach anfänglicher Besserung auf die Anfangswerte zurück. (1A)

Der Schmerz ließ so gut nach, daß die Dosis am 21. Behandlungstag reduziert wurde. Danach verspürte der Patient vermehrte Schmerzen, die sich erst nach stärkerer Dosiserhöhung wieder besserten. (1A) Die tägliche Überwachung der Erythrozyten im Urin (1E), die pro 5 Blickfelder des Sediments ausgezählt wurden, ergab um den 30. Behandlungstag eine Mikrohämaturie. Da auch aus den Tierversuchen mit MK 715 Hämaturien berichtet worden sind, zwang diese Nebenwirkung zum vorübergehenden Absetzen des Medikamentes.

Die Schmerzen nahmen in den 5 therapiefreien Tagen so zu, daß sie vom Patienten als noch schlimmer als zu Beginn der Behandlung angegeben wurden. Nach Wiederbeginn der Medikation ließen die Schmerzen kontinuierlich nach, doch mußte nach 5 Tagen die Behandlung mit MK 715 wieder - und damit endgültig - abgesetzt werden, da ein erneuter leichterer Anstieg der Erythrozyten im Urin eine neuerliche Blutung befürchten ließ.

Während der 6-wöchigen Therapie traten keine größeren Schwankungen in der Puls- und der Temperaturkurve (1B), in den Blutdruckkurven (1C) und in der Kurve des Nüchternblutzuckers (1D) auf. Auch die Laboruntersuchungen (Anhang 1F) einschließlich der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zeigten keine Änderung der Werte. Einzig der Bromthaleintest zeigte eine Zunahme der Farbstoffretention von 3,7% auf 13% (jeweils nach 45 Minuten gemessen), womit letzterer Wert (nach 6-wöchiger Therapie) oberhalb des Normbereiches liegt. Die Stuhluntersuchung auf okkultes Blut war mehrmals positiv, doch zeigte eine Röntgenkontrolle der Magen-Darm-Passage unauffällige Konturen und Schleimhautrelief

und keinen Anhalt für Ulcus oder Tumor. Aus dem EKG waren keine Anzeichen für pathologische Veränderungen zu ersehen. Eine Glukose-Belastung schloß eine diabetische Stoffwechsellage aus. In der Rheumaserologie (Anhang 1G) waren der Waaler-Rose-Test und der Latexfixationstest negativ. Die Immunelektrophorese erbrachte die Zeichen einer chronischen Entzündung, die unverändert fortbestanden. Der Anti-O-Streptolysintiter war innerhalb der Norm, L.E.faktoren und Gewebs-Auto-Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden. Das C-reaktive Protein und die Alpha-2-Globulinvermehrung, die Reaktionen der akut-entzündlichen Phase, zeigten eine prompte Rückbildung bei Fortbestehen der Gamma-Globulinvermehrung. MK 715 hat dem Patienten V.J. gut geholfen, doch mußte es wegen der auftretenden Mikrohämaturien abgesetzt werden, worüber der Patient sehr mutlos wurde. Weiter Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Fall Nr. 2

W.W. männlich 59 Jahre

Diagnose: seropositive primär chronische Polyarthrititis

Vorgeschichte: 1955 begannen rheumatische Beschwerden im linken Zeigefinger und in der linken Schulter. Kurz danach (1955) Schmerzen, die wechselseitig in allen Gelenken auftraten. 1957, 58 und 59 Kuraufenthalte.

Es wurde viel mit Cortison, auch intraartikulär, behandelt. Zuletzt erhielt er Indometacin.

Bei der Aufnahme (Ende März 1967) wurde eine p.c.P. im Stadium III (Steinbrocker) diagnostiziert. Es waren besonders die Kniegelenke, Fußgelenke, das rechte Ellbogengelenk, beide Handgelenke und die Fingergelenke beidseits befallen. Patient konnte nur mit Hilfe eines Stockes gehen und gab bei jeder Bewegung starke Schmerzen an. Der Allgemeinzustand war reduziert.

Behandlung mit MK 715

Es war anfänglich eine sehr erfreuliche Besserung zu verzeichnen, so daß Patient glaubte, endlich das Mittel gefunden zu haben, das ihn heilen werde. Doch bereits nach 5 Tagen trat eine leichte Verschlechterung ein, die Dosis wurde auf 200 mg/die erhöht. Nun

stagnierte der Prozeß. Nach weiteren 6 Tagen wurde Herr W. in ambulante Behandlung entlassen. (11 Tage nach Behandlungsbeginn) Nach weiteren 6 Tagen (am 18. Tag nach Behandlungsbeginn) bei der ambulanten Kontrolle klagte er über "rasende Schmerzen" in allen Gelenken, er gab an, sein Zustand habe sich so verschlechtert, daß er es nicht mehr aushalten könne. Beim Gehen humpelte er sehr stark und stöhnte bei jedem Schritt. Außerdem habe er seit einigen Tagen "Hautjucken" am gesamten Körper, was ihn sehr plage. Er glaubt, es sei eine Nebenwirkung des Medikamentes.

Eine erneute stationäre Aufnahme lehnte er ab. Er bestand auf intraartikulären (Cortison?) Injektionen. MK 715 wurde abgesetzt. Die objektiven Gelenkbefunde (Anhang 2A) ergaben während der 17-tägigen Behandlungsdauer eine kontinuierliche Verschlechterung der groben Kraft und des Gelenkumfanges. Auch die Beweglichkeit der einzelnen Gelenke verschlechterte sich, obwohl sich der Patient durch die frappante Schmerzlinderung zu Beginn beweglicher fühlte. (2A)

Die Puls- und Temperaturkurven (2B), die Blutdruckwerte (2C) und der Nüchternblutzucker zeigten keine Änderungen (2D). Die Anzahl der Erythrozyten im Urin war vernachlässigbar (2E).

Die Laboruntersuchungen (2F) erfuhren unter der 17-tägigen Therapie keine Abweichungen von den Ausgangswerten. Allein die alkalische Phosphatase stieg leicht an (von 1,8 E auf 3,1 E), blieb aber innerhalb der Norm. Der Bromthaleintest ergab mit 21% nach 45 Minuten einen erhöhten Wert. Die Glukose-Belastung zeigte keine diabetische Stoffwechsellaage. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nahm zu.

In der Rheumaserologie (2G) blieben der Waaler-Rose-Test und der Latexfixationstest positiv, die Immunelektrophorese zeigte chronisch-entzündliche Veränderungen. Der Anti-O-Streptolysintiter lag im Bereich der Norm, ein Nachweis von L.E.Faktoren oder von Gewebs-Auto-Antikörpern gelang nicht. Das Alpha-2-Globulin änderte seinen erhöhten Wert nicht, das C-reaktive Protein nahm zu, die Gamma-Globulinvermehrung bestand fort.

Nach anfänglicher nur subjektiver Besserung erwies sich MK 715 im weiteren Verlauf subjektiv und objektiv als ineffektiv.

Nebenwirkung: "Hautjucken"

Fall Nr. 3

G.M. weiblich 66 Jahre

Diagnose: seropositive primär chronische Polyarthrit

Vorgeschichte: Seit 1957 Schmerzen und Bewegungseinschränkung zunächst nur in der linken Schulter. 1958 dazu Ischias. Seitdem habe sie gelegentlich Schmerzen in der unteren LWS. Seit 1959 würden auch die Finger zusehends anschwellen und ihre Beweglichkeit abnehmen. Gelegentlich habe sie bei dem schubartigen Auftreten der Gelenksbeschwerden Fieber gehabt. Im gleichen Jahr traten auch Depression und Mutlosigkeit auf.

1962 habe sie plötzlich Einklemmungszustände am linken Kniegelenk gehabt, weswegen sie operiert worden sei. Es seien damals mehrere freie Gelenkkörper entfernt worden.

Seit Herbst 1966 auch Bewegungsbeschwerden in der rechten Hüfte. Außerdem nun auch psychiatrische Behandlung.

Während der langen Behandlungsdauer habe sie viel Cortison genommen. Seit Februar 1967 stationäre Behandlung in der Orthopädischen Universitäts-Klinik.

Bei der Aufnahme bestand eine diffuse Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit mit Beweglichkeitseinschränkung der gesamten LWS. Im HWS-Bereich ist die Beweglichkeit allseitig eingeschränkt, und es findet sich über den unteren Halswirbeldornfortsätzen ein erheblicher Druckschmerz.

Obere Extremitäten: Erhebliche rheumatische Knötchenbildung und Schwellung beider Handgelenke und aller kleinen Fingergelenke. Die Handgelenke stehen in leichter Dorsalflexion, die Ellbogen in geringer Beugekontraktur. Die Arme können in den Schultergelenken nicht bis in die Horizontale gehoben werden, und dabei treten heftige Reibegeräusche und Knacken in den Schultergelenken auf.

Untere Extremitäten: Von den Hüftgelenken ist das rechte besonders stark befallen, druckschmerzhaft und bewegungseingeschränkt, wobei Innen- und Außenrotation nur in Wackelbewegung möglich sind. Beide Kniegelenke sind geschwollen und klobig deformiert. Die Bewegung ist auch hier mit starkem Reiben verbunden. Die Fuß- und Zehengelenke sind nur geringgradig bewegungseingeschränkt.

Die Patientin erhielt Indometacin, Anabolika und Vitamine sowie

intensive Wärmebehandlung mit Turbatherm und Fangopackungen sowie Schwefelbäder und Iontophorese. Außerdem erhielt sie intraartikuläre Injektionen in beide Hüft- und Kniegelenke (Arteparon). Durch diese Behandlung wurde aber nur eine geringe Besserung der Beweglichkeit erzielt.

Behandlung mit MK 715

Es liegt ein Stadium IV (Steinbrocker) vor. Bei Beginn der Behandlung mit MK 715 hat die Patientin einen schweren Schub mit Manifestation besonders in den Hand- und Fingergelenken, in den Kniegelenken und im rechten Hüftgelenk. Sie klagt über beständige starke Schmerzen, ist bettlägerig und kann sich nur mit fremder Hilfe aufrichten oder das Bett verlassen. Der Allgemeinzustand ist stark reduziert.

Sie ist sehr deprimiert und mißgelaunt. Diese allgemeine Mißstimmung hält an, und es wird ein Psychiater hinzugezogen, der die Lage recht günstig beurteilt und die Augenblicksstimmung als reaktive Psychose auf ihr jetziges Leiden deutet. Dank der psychiatrischen Behandlung wird die Patientin psychisch geordneter, fällt aber immer wieder von neuer Hoffnung in Verzweiflung zurück. Die schmerzlindernde Wirkung (3A) des MK 715 ist gering, so daß die Patientin regelmäßig täglich 2 x 1 Tablette Gelonida zusätzlich nimmt. Der Zustand bleibt weiterhin sehr labil und wird durch psychische Erlebnisse oder auch Witterungsänderungen stark beeinflusst, so daß hoffnungsvollere Stunden und selten auch Tage, in denen sie auch beweglicher ist, mit wieder schweren Krankheitsphasen wechseln.

Trotz immer steigender Dosierung (zum Ende 400 mg/die) ändert sich dieses schwankende Bild nicht wesentlich.

Bei den objektiven Messungen (3A) ergab sich für die Beweglichkeit der einzelnen Gelenke keine wesentliche Änderung. Die grobe Kraft nahm über den Zeitraum von 6 Wochen leicht zu, wobei auch Lockerungs- und Bewegungsübungen mithalfen. Die Gelenkumfänge verschlechterten sich leicht.

Keine Änderung der Puls- und Temperaturkurven (3B), der Blutdruckwerte (3C), des Nüchternblutzuckers (3D) und nur unwesentliche Erythrozytenzahlen im Harnsediment (3E)

Laborwerte (3F): Es bestand eine Anämie, die sich unter Eisengabe

nicht wesentlich besserte. Das Serumeisen stieg von 36 Gamma% auf 60 Gamma%. Abgesehen von einem leichten Anstieg der alkalischen Phosphatase- innerhalb der Norm - zeigten die Laboruntersuchungen normale unveränderte Werte. Im rheumaserologischen Status (3G) waren Waaler-Rose-Test und Latexfixationstest unverändert positiv, und die Immunelektrophorese zeigte die fortbestehende Konstellation einer chronischen Entzündung. Der Anti-O-Streptolysintiter lag im Bereich der Norm, und L.E.Faktoren konnten nicht nachgewiesen werden. Bei Beendigung der Therapie trat erstmalig ein Antikörper gegen in Niere lokalisiertes Antigen auf, während der Nachweis anderer Auto-Antikörper gegen gewebsgebundene Antigene nicht geführt werden konnte. Das C-reaktive Protein und die Alpha-2-Globulinvermehrung zeigten prompte Rückbildung bei Fortbestehen der Gamma-Globulinvermehrung.

Die Behandlung mit MK 715 brachte objektiv und subjektiv in diesem Fall keinen Erfolg.

Nebenwirkungen: Zeitweise Appetitlosigkeit und Brennen in den Augen. Im Urin traten regelmäßig goldgelbe amorphe Salze auf, die von der Herstellerfirma als glukuronsaures Salz des MK 715 identifiziert wurden.

Fall Nr. 4

Sch.M. weiblich 59 Jahre

Diagnose: seropositive primär chronische Polyarthrit

Vorgeschichte: Ende Februar 1966 Frösteln, Unruhe und Depressionen. 2 Wochen später, am 5. März, sei der linke mittlere Zeh ganz steif und dick geworden, einige Tage später sei auch das linke Knöchelgelenk sehr schmerzhaft angeschwollen; weiterhin Frösteln, Appetitlosigkeit. 8-10 Tage später schmerzhafte Schwellung des linken Handrückens und auch der Fingergelenke. Erst um diese Zeit sei sie zum Hausarzt gegangen, und nachdem eine Blutuntersuchung durchgeführt worden ist, habe man eine hochaktive rheumatische Polyarthrit

neute Krankenhausbehandlung im November und Dezember 1966 brachte keine Besserung.

Bei der Aufnahme im April 67 wurde ein Stadium II-III(Steinbrocker) diagnostiziert. Sie klagte über Schmerzen in fast allen Gelenken und Einschränkung der Beweglichkeit, stärker in den Schultern. Sie konnte sich nicht mehr kämmen, konnte aber ohne Stock gehen. Die Ellbogengelenke waren frei.

Behandlung mit MK 715

Schon in den ersten Tagen trat eine rapide Schmerzlinderung ein, die als deutliche Besserung anzusehen war. Die Patientin war fast schmerzfrei. (4A) Doch nach dem 10. Behandlungstag änderte sich das Bild, und die Schmerzen wurden zum 21. Behandlungstag hin fast unerträglich ("so schlimm habe ich es noch nie gehabt"). Der 22. Behandlungstag war wieder fast schmerzfrei. Doch am 23. Behandlungstag klagte sie über erneute unerträgliche Schmerzen, sie drängte nach Hause, und die Therapie mußte abgesetzt werden. (4A) Da die Patientin in den ersten Tagen unter MK 715 fast schmerzfrei war, fühlte sie sich auch viel beweglicher. Dieser Eindruck schwand aber wieder mit Zunahme der Schmerzen.

Die objektiven Messungen (4A) ergaben aber eine leichte Verschlechterung der Beweglichkeit der einzelnen Gelenke und eine leichte Verschlechterung der Gelenkumfänge. Am 15. Behandlungstag erlitt sie einen starken Erguß in das linke Handgelenk, der bis zur Entlassung fortbestand. Die grobe Kraft besserte sich leicht.

Außer der medikamentösen Therapie erhielt sie Mikrowellen und machte unter Anleitung Bewegungsübungen.

Subfebrile Temperaturen und eine leichte Tachykardie bestanden fort. (4F) Der Blutdruck im Stehen war relativ konstant, während die im Liegen gemessenen Werte stärker schwankten (4C) wie ebenfalls die Nüchternblutzuckerwerte (4D). Im Urinsediment wurden nur minimale Erythrozytenzahlen festgestellt (4E).

Die Laborwerte (4F) zeigten zu Beginn eine leichte Anämie, die während der Behandlung zunahm. Die alkalische Phosphatase erreichte zum Ende der Therapie einen über die Norm erhöhten Wert. Auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nahm zu. Der Bromthaleintest fiel mit 35% Farbstoffretention nach 45 Minuten deutlich pathologisch aus. Alle anderen Laborwerte lagen im Norm-

bereich und ergaben keine größeren Schwankungen. Im EKG eine altersgemäße leichte Zwischenstücksenkung.

Die Rheumaserologie (4G) zeigte positiven Waaler-Rose-Test und Latexfixationstest und in der Immunelektrophorese die Konstellation einer chronischen Entzündung. Der Anti-O-Streptolysintiter lag im Bereich des Normalen, und L.E.Faktoren und Gewebs-Auto-Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden. Das C-reaktive Protein und das Alpha-2-Globulin nahmen anfangs zu, um sich dann leicht zurückzubilden. Eine Gamma-Globulinvermehrung bestand fort. Nach anfänglicher Besserung erwies sich MK 715 im weiteren Verlauf dieses Falles als nicht genügend wirksam.

Nebenwirkungen: Nach plötzlicher Dosiserhöhung von 200 mg/die auf 400 mg/die traten Übelkeit, starkes Erbrechen und Kopfschmerzen auf, doch gingen diese Erscheinungen nach Reduzierung der Dosis auf 200 mg/die bald zurück. Im Urin traten regelmäßig die Salze des MK 715 auf.

Fall Nr. 5

O.H.-J. männlich 19 Jahre

Diagnose: rheumatisches Fieber

Vorgeschichte: Vor 4 Jahren seien erstmalig Schmerzen in der rechten Großzehe aufgetreten, die mit Enelbin-Umschlägen und Einlagen behandelt wurden. Seit einem halben Jahr verspüre er starke Schmerzen in beiden Fußgelenken besonders bei Bewegung. Seit mehreren Monaten Schmerzen in beiden Hüftgelenken und nun seit 2 Monaten in beiden Schultern. Zeitweise habe er Nackenschmerzen.

Im Februar und März 1967 stationär in einem Krankenhaus. Es wurde mit Butazolidin, Deltabutazolidin und Indometacin ohne wesentlichen Erfolg behandelt.

Bei der Aufnahme Ende April 1967 wurde eine akute Polyarthritits diagnostiziert. Es bestand eine deutliche Schwellung und Rötung des linken Kniegelenkes mit tanzender Patella. Die Bewegungen im Kniegelenk und in den Fußgelenken war sehr schmerzhaft und der Patient praktisch gehunfähig. Auch das linke Schultergelenk schmerzte sehr stark. Die Hand- und Ellbogengelenke waren nicht befallen.

Behandlung mit MK 715

Schon nach 2 Tagen Behandlung war der Patient fast schmerzfrei (5A). Sein Gang war stapfend. Außer der medikamentösen Behandlung erhielt er Fangopackungen und machte Bewegungsübungen. Mit dem 9. Behandlungstag nahmen die Gelenkschmerzen bei Bewegung wieder mehr zu und waren von nun an bis zum Behandlungsende permanent vorhanden, wobei einige Schwankungen das Bild nicht veränderten. Jedoch waren diese Schmerzen immer leichter zu ertragen als die vor Behandlungsbeginn (5A).

Objektive Befunde (5A): Die grobe Kraft und der Umfang der befallenen Gelenke verschlechterten sich trotz der steigenden Dosierung, und am 20. Behandlungstag erfolgte ein Erguß mit Einschränkung der Beweglichkeit im linken Ellbogengelenk, das vorher nicht befallen war.

Die Messung der Beweglichkeit der übrigen befallenen Gelenke ergab für die gesamte Behandlungsdauer fast immer leicht gebesserte Werte.

Neben einer Zunahme der Pulszahl blieb die Temperaturkurve unverändert (5B). Auch die Blutdruckwerte (5C) und der Nüchternblutzucker (5D) zeigten keine wesentliche Schwankungen. Erythrozyten im Harnsediment wurden durchweg nicht gefunden (5E).

Die Laborwerte (5F) ergaben eine fortbestehende leichte Anämie bei Serum-Eisenwerten von 31 Gamma% und 45 Gamma% und eine gelegentliche Leukozytose. Die alkalische Phosphatase stieg innerhalb des Normbereiches an.

Der Bromthaleintest ergab 5 Tage nach Behandlungsbeginn eine Farbstoffretention von 14%, und dieser Wert war nach 6-wöchiger Therapie auf 29% angestiegen. Die Glukose-Belastung bei Therapiebeginn und -ende gaben keinen Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage. Die Stuhluntersuchung auf okkultes Blut war zu Beendigung der Therapie mehrmals positiv. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ging leicht zurück.

Ein zu Beginn der Behandlung geschriebenes EKG war unauffällig; ein nach Absetzen des MK 715 geschriebenes EKG zeigte - neben einer geringen ST-Senkung in der Ableitung III - keine Besonderheit.

Rheumaserologie (5G): Waaler-Rose-Test und Latexfixationstest

waren - abgesehen von einmaligem positiven Ausfall - immer negativ, in der Immunelektrophorese eine massive Vermehrung der Gamma-Globuline, die sich unter der Therapie leicht zurückbildete. Der Anti-O-Streptolysintiter war stark positiv und stieg während der Behandlung weiter an auf extreme Werte (7.500 E), um dann wieder leicht abzufallen, wobei er aber stark positiv blieb. Ein Nachweis von L.E.Faktoren und Gewebe-Auto-Antikörpern gelang nicht. Das C-reaktive Protein war stark positiv und zeigte eine gute Rückbildungstendenz, so daß es nach 6 Wochen Therapie nicht mehr nachweisbar war. Das Alpha-2-Globulin erfuhr eine mäßige Rückbildung, ebenfalls das Gamma-Globulin.

Ein entzündungshemmender und schmerzlindernder Effekt des MK 715 war in diesem Fall nur zu Beginn der Behandlung zu erkennen. Der Versuch mußte am 47. Behandlungstag abgebrochen werden, da MK 715 nicht mehr zur Verfügung stand.

Nebenwirkungen: Leichte Übelkeit, Brechreiz, Magenschmerzen und leichte Diarrhoen, doch gingen alle diese Erscheinungen allein nach Kamillenteegabe zurück.

Im Urin traten während der gesamten Behandlungsdauer die Salze des MK 715 auf.

3. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse mit MK 715

5 Patienten (4 Fälle von primär chronischer Polyarthrititis, 1 Fall von rheumatischem Fieber) wurden mit steigenden Dosierungen (maximale Dosis 400 mg/die) über einen Zeitraum zwischen 17 Tagen und 6 Wochen (1 Fall 17 Tage, 1 Fall 23 Tage, 3 Fälle 6 Wochen) behandelt. Dabei trat in einem Fall (Nr. 1) eine sehr erfreuliche Besserung ein, die auf MK 715 zurückzuführen war, was durch zweimalige Dosisreduzierung und nachfolgender prompter Verschlechterung des Krankheitsbildes bewiesen wurde.

In einem Fall (Nr. 3) war eine Beeinflussung der krankhaften Prozesse nicht zu erkennen, MK 715 erwies sich als wirkungslos. In drei Fällen (Nr. 2, 4 und 5) traten nach anfänglicher Besserung trotz Dosiserhöhung die Beschwerden erneut auf, davon in zwei

Fällen (Nr. 2 und 4) so stark, daß die Therapie abgebrochen werden mußte.

Nebenwirkungen:

In einem Fall (Nr.1) eine Mikrohämaturie, die zum Absetzen zwang; in drei Fällen (Nr. 3,4 und 5) traten im Harn massiv amorphe Salze auf, die als Glukuronid des MK 715 identifiziert wurden. Die Gefahr einer Tubulusschädigung war - auch in Anbetracht der Mikrohämaturie des Falles Nr. 1 - nicht auszuschließen.

In drei Fällen (Nr. 3, 4 und 5) gastrointestinale Beschwerden: Inappetenz (Nr. 3) Übelkeit und Brechreiz (Nr. 4 und 5), Magenschmerzen (Nr. 5), Diarrhoe (Nr. 5). Außerdem in einem Fall Kopfschmerz (Nr. 4) und in einem Fall Hautjucken (Nr. 2).

4. Eigene Ergebnisse und ihre kritische Interpretation

Bei der klinischen Erprobung eines jeden neuen Präparates, das bei den rheumatischen Erkrankungen seine Anwendung finden soll, erhebt sich für den Untersucher die Frage, ob dieses Präparat einen echten Fortschritt darstellt (höhere Effektivität bei geringeren Nebenwirkungen) oder ob es nur eine quantitative Vermehrung der reichhaltigen Palette symptomatisch wirksamer Antirheumatika bewirkt.

Um diese Frage beantworten zu können, sollen nun die Ergebnisse der Behandlung mit MK 715 mit den oben geschilderten Therapieergebnissen der Ausgangssubstanz Indometacin verglichen werden.

Dabei zeigt sich, daß MK 715

1. eine sehr eindrucksvolle schmerzlindernde Wirkung hat verbunden mit einer Besserung der schmerzhaften Unbeweglichkeit der Gelenke.
2. Diese schmerzlindernde Wirkung und die Besserung der Gelenkbeweglichkeit ist nur zu Beginn der Behandlung zu sehen und läßt bald nach, und
3. ist auch nach starker Dosiserhöhung nur mehr zeitlich befristet zu erzielen.
4. Um nach längerer Therapiedauer noch einen Effekt erzielen zu

können, mußten sehr hohe Dosen (bis zu 400 mg/die) gegeben werden.

5. Die entzündlichen Zeichen an den Gelenken (Rötung und Schwellung) wurden nicht oder nur sehr gering gebessert. MK 715 besitzt nur einen schwachen antiphlogistischen Effekt.
 6. Von den serologischen Phänomenen werden die Alpha-2-Globulin-Erhöhung und das C-reaktive Protein zurückgebildet, während die Rheumafaktoren nur ein sehr träges Verhalten zeigen.
 7. Die beschleunigte Blutkörperchensenkungsreaktion besteht, von leichten Schwankungen abgesehen, unverändert fort.
 8. Die Nebenwirkungen beziehen sich auf Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Traktes und von seiten des Zentralnervensystems, wobei diese Nebenwirkungen nur geringfügig sind.
- An der Niere läßt sich auf Grund der Laborbefunde die Gefahr einer durch MK 715 hervorgerufenen Tubulusschädigung nicht ausschließen.

Die Muttersubstanz Indometacin, die heute in die Therapie eingeführt ist und über die weiter oben ausführlich referiert wurde, zeigt demgegenüber

1. ebenfalls eine stark ausgeprägte schmerzlindernde Wirkung verbunden mit einem schnell einsetzenden muskelrelaxierenden Effekt, wodurch Besserung der Gelenkbeweglichkeit erreicht wird.
2. Dieser günstige Effekt setzt früh ein
3. und geht auch ohne Erhöhung der Dosis nicht verloren.
4. Auch nach längerer Therapiedauer braucht Indometacin nicht in Tagesdosen über 150-200 mg gegeben werden. Indometacin besitzt eine gleichbleibende therapeutische Wirksamkeit.
5. Die entzündlichen Zeichen an den Gelenken (Rötung und Schwellung) werden unter Indometacin imponierend gebessert. Einige Autoren bezeichnen dieses Präparat als das stärkste nicht-hormonelle Antiphlogistikum.
6. Bei den serologischen Reaktionen tritt eine schnelle Rückbildung der Alpha-2-Globulin-Vermehrung und des C-reaktiven Proteins ein, während die Rheumafaktoren nur eine träge Rückbildung zeigen.

7. Die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit bildet sich selbst unter Langzeittherapie nur sehr langsam oder gar nicht zurück.
8. Nebenwirkungen können am Magen-Darm-Trakt und am Zentralnervensystem auftreten. Diese Erscheinungen sind in der Regel geringfügig und lassen bei gleicher oder reduzierter Dosis bald in ihrer Intensität nach. Nierenschädigungen werden nicht berichtet.

Bei der Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse der Präparate MK 715 und Indometacin fällt auf, daß die schmerzlindernde Wirkung und die Zunahme der Gelenkbeweglichkeit bei beiden Präparaten zu Beginn der Therapie ausgeprägt in Erscheinung treten, bei MK 715 aber - im Gegensatz zu Indometacin - bald nachlassen und auch nach Dosiserhöhungen nur mehr kurzzeitig erreicht werden können. MK 715 zeigt ein Nachlassen seiner therapeutischen Wirksamkeit. Um mit MK 715 nach längerer Therapiedauer noch einen Effekt erzielen zu können, mußte im Vergleich zu Indometacin (bis 200 mg/die) fast die doppelte Dosis (bis 400 mg/die) gegeben werden.

Während unter Indometacin die entzündlichen Zeichen an den Gelenken kontinuierlich gebessert werden, ist dieser antiphlogistische Effekt unter MK 715 nicht oder nur sehr gering zu sehen, MK 715 ist im Gegensatz zu Indometacin ein schwaches Antiphlogistikum. Beide Präparate bewirken in ähnlicher Weise eine Rückbildung der serologischen Phänomene, wobei die Reaktionen der akuten Phase - Alpha-2-Globulin und C-reaktives Protein - schneller absinken und die Rheumafaktoren nur sehr träge reagieren. Auch die Blutkörperchensenkungsreaktion wird kaum beeinflusst.

Beide Präparate rufen Nebenwirkungen am Zentralnervensystem und am Magen-Darm-Trakt hervor, die jedoch geringfügig sind. Unter MK 715 traten Erscheinungen an der Niere auf, die den Verdacht auf eine durch dieses Präparat hervorgerufene Tubulusschädigung hinlenken.

Im Vergleich zu Indometacin zeigt MK 715 ein Nachlassen seiner therapeutischen Wirksamkeit und einen nur schwachen antiphlogistischen Effekt, wobei die Gefahr einer Tubulusschädigung droht.

Durch diese Ergebnisse erweist sich MK 715 dem Indometacin nicht überlegen und ist somit auch nicht als Bereicherung der antirheumatischen Behandlung zu bewerten.

D. Diskussion und Zusammenfassung der modernen pathogenetischen Auffassungen zu

I. rheumatisches Fieber

II. primär chronische Polyarthrititis

im Hinblick auf die moderne Therapie

I. rheumatisches Fieber

In amerikanischen massenstatistischen Untersuchungen wurde nach dem 2. Weltkrieg im Streptokokkeninfekt der oberen Luftwege (Angina) die auslösende Ursache für das rheumatische Fieber erwiesen. Der Streptokokkeninfekt induziert die immunologische Reaktion an den Gelenken und bewirkt die Ausbildung eines zirkulierenden Antikörpers gegen ein gewebeeigenes Antigen des Herzens. Die Antikörperbindung wurde mit fluoreszenz-serologischen Methoden im subendokardialen Gewebe, in den Aschoff-Knötchen und in den Herzmuskelfibrillen nachgewiesen. Diese Antigen-Antikörper-Komplexe unterhalten die Carditis rheumatica und sind vor allem für ihre chronische Progredienz und Rezidivneigung verantwortlich. Für die Therapie ergibt sich daraus 1. die Ausschaltung des Streptokokkeneinflusses und 2. die symptomatische Beeinflussung des entzündlichen Geschehens an den Gelenken und am Herzen.

zu 1. Zur Ausschaltung des Streptokokkeneinflusses hat sich Penicillin als das Antibiotikum der Wahl gezeigt. Es wird eingesetzt bei allen Streptokokkeninfektionen, um das Auftreten eines rheumatischen Fiebers zu verhindern, bei allen Rheumatikern in einer Langzeitbehandlung, um Rezidive zu vermeiden und bei ausgebrochenem rheumatischem Fieber, um den pathogenetischen Vorgang zu unterbrechen, wobei die hochdosierte Penicillintherapie auch die Häufigkeit der rheumatischen Karditis herabsetzt.

zu 2. Zur Beeinflussung des akut-entzündlichen Geschehens an den Gelenken reichen die nichthormonellen Antiphlogistika aus, da die akute Polyarthrititis in der Regel ohne Hinterlassung eines Gelenkschadens ausheilt. Auch ist die chronische Fortentwicklung aus einem rheumatischen Fieber heraus eine unbedingte Ausnahme. Sind aber die Zeichen einer beginnenden Carditis rheumatica aufgetre-

ten, so besteht eine absolute Indikation für die hochdosierte Anwendung von Kortikosteroiden, um die Progredienz der Erkrankung - mit ihrer ungünstigen Prognose - zu unterbinden.

II. primär chronische Polyarthrit

Auf Grund eines pathogenetischen gewebsgebundenen Immungeschehens in der Synovialmembran erfolgt eine hyperergische Entzündung vom Spätreaktionstyp, die an die Gegenwart immuno-kompetenter Lymphozyten gebunden ist. Ein Streptokokkeneinfluß oder eine andere primäre Infekteinwirkung fehlt. Der Rheumafaktor ist nur ein Symptom des Immungeschehens und nicht partizipierendes Agens.

Für die Therapie eröffnen sich auf Grund der Pathogenese zwei Möglichkeiten der Einflußnahme 1. die symptomatische Unterdrückung der hyperergischen Entzündung und 2. die kausale Hemmung der immunopathologischen Vorgänge.

zu 1. Zur symptomatischen Behandlung reichen bei leichten und mittelschweren Fällen von pcP die konventionellen nichthormonellen Antirheumatika (z.B. Indometacin) in der Regel aus. Vor zu früher Anwendung der Steroidhormone wird gewarnt, da neben dem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen auch die Gefahr besteht, daß diese Patienten mit anderen Präparaten dann nicht mehr auskommen und immer wieder zu den Steroiden greifen. In schweren Fällen, in denen die Indikation für Glucocorticoide gegeben ist, gelingt es in der Kombination von hormonellen und nichthormonellen Antirheumatika die Hormondosis niedrig zu halten und die schwerwiegenden Nebenwirkungen einer hochdosierten Cortisonlangzeittherapie zu vermeiden. Im interkurrenten akuten Schub sind die Glucocorticoide unentbehrlich.

zu 2. Erst in jüngster Zeit wird über die immunsuppressive Behandlung der pcP berichtet. Immunsuppressiva zeitigen in 50%-70% der chronisch-progredienten Krankheitsformen gute Erfolge, haben aber keinen Soforteinfluß auf die entzündlichen Vorgänge. Eine Indikation zur Anwendung der immunodepressiven Therapie ist gegeben bei den chronisch-progredienten Formen der pcP, die durch die konventionelle Therapie nicht gebessert wurden oder einer Kor-

tikoidlangzeittherapie bedürfen. Eine Langzeittherapie mit Immunosuppressiva soll allerdings nur unter klinischen Bedingungen erfolgen.

In der Kombination von Immunosuppressivum und Steroid liegt ein doppelter Eingriff in die pathologischen Vorgänge bei der pcP, indem sowohl die immunpathogenetischen Prozesse kausal gehemmt als auch ihre entzündlichen Exazerbationen symptomatisch behandelt werden können.

E. Literaturverzeichnis

1. Ablard, G.
Larcan, A. "Der akute Gelenkrheumatismus des Erwachsenen"
Documenta Geigy, Acta rheumatologica
Nr. 20 1963
2. Alexander, M. "Bedeutung und Therapie der Streptokokkeninfektionen"
Internist 4:457-467 (1963)
3. Alletag, U. "Indometacin als Antipyretikum bei fieberhaften Erkrankungen des Kindesalters"
Seite 338-339 in: 78)
4. Aufdermaur, M. "Skelettbefunde bei primär-chronischer Polyarthritits"
Dtsch.med.Wschr. 90:1845-47 (1965)
5. Ballabio, G.B. "Clinical properties of Indometacin"
Seite 342-352 in 54)
6. Barber, H.S. "Rheumatic fever in R.A.F.; results of treatment at convalescent centre"
Brit.med.J. II:83 (1946)
7. Barnikol, H.U.
Vorlaender, K.O. "Voraussetzungen und erste Ergebnisse zur therapeutischen Anwendung des Azathioprin (Imuran) beim chronisch-progredienten Gelenkrheumatismus und bei sog. Kollagenkrankheiten"
Med.Welt 18:160-169 (1967)
8. Behrend, T. "Die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus"
Dtsch.med.Wschr. 34:1480-82 (1965)
9. Berman, L. "The role of Indometacin in rheumatoid conditions: with special reference to patients previously treated with steroide"
Seite 383-388 in 54)
10. Bland, E.F.
Jones, T.D. "The natural history of rheumatic fever": a 20 year perspective"
Ann.intern.Med. 37:1006 (1952)
11. Böni, A.
Jung, A. "Die Bedeutung der Serumeisen- und Serumkupfertageskurven für die Beurteilung rheumatischer Erkrankungen"
Schweiz.med.Wschr. 80:183-185 (1950)

12. Borel, Y.
Schwartz, R. "Inhibition of immediate and delayed hypersensitivity in the rabbit by 6-mercaptopurine"
J.Immunol. 92:754-761 (1964)
13. Bouroncle, B.A.
Doan, C.A. "Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with Azathioprine"
New England J.Med. 275:630-635 (1966)
14. Braunsteiner, H. "Gefahren und Nebenwirkungen der Steroidtherapie"
Med.Welt 16:2229-2235 (1965)
15. Brocklehurst, J.C.
Humphreys, G.S. "The use of Indomethacin in old age"
Geront.Clin. (Basel) 7:270-280 (1965)
16. Brocteur, J.
Moens, Chr. "Treatment of rheumatoid arthritis with immunosuppressive drugs. II. Immunological study"
Acta Rheum.Scand. 11:221-230 (1965)
17. Casolo, G.
Fontane, G.
Mentasti, G.
Balzarini, G.
Greco, G. "Indomethacin therapy in rheumatic diseases"
Seite 373-382 in: 54)
18. Catanzaro, F.J.
Stetson, C.A.
Morris, A.J.
Chamovitz, R.
Rammelkamp, C.H.
Stolzer, B.L.
Perry, W.D. "The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever"
Amer.J.Med. 17:749 (1954)
19. Catoggio, P.M.
Centurion, A.
Alberti, H.
Roldan, H.
Canepa, L. "Indomethacin in rheumatoid arthritis: properties, side-effects"
Arthritis and Rheumatism 7:300 (1964)
20. Chamovitz, R.
Catanzaro, F.J.
Stetson, C.A.
Rammelkamp, Ch.H. "Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections I. Evaluation of Benzathine Penicillin G"
New England J.Med. 251:466-471 (1954)
21. Chlud, K.
Prohaska, E.
Pfaller, Ch. "Zur Behandlung der chronischen Polyarthritis mit Zytostatika 1. Mitteilung: Kombinationstherapie mit Trenimon und Proresid. Klinische und serologische Studien"
Z.Rheumaforschg. 26:250-260 (1967)

22. Chlud, K.
Prohaska, E.
Zeitlhofer, J.
Pfaller, Ch.
Friza, B. "Immunsuppressive Behandlung der progressiv-chronischen Polyarthrititis. Erfahrungen mit einem Antimitotikum aus der Podophyllinreihe (Proresid)" Münch.med.Wschr. 110:88-97 (1968)
23. Christ, P. "Untersuchungen mit der Antistreptokinase-, der Antihyaluronidase- und der Antistreptolysin-Reaktion" Z.Rheumaforsch. 12:141-156 (1963)
24. Clark, G.M. "Indomethacin in rheumatoid arthritis" Arthritis and Rheumatism 7 :300 (1964)
25. Coburn, A.F. "Research in Med.Science" ed. by D.E. Green 380 New York The Marc Milton Co 1950 Zit. bei 182
26. Coburn, A.F.
Young, D.C. "The epidemiology of hemolytic streptococcus during World War II in the United States Navy" Williams & Wilkins Baltimore 1949
27. McCollister, R.J.
Gilbert, W.R.
Ashton, D.M.
Wyngaarden, J.B. "Pseudofeedback inhibition of purine synthesis by 6-mercaptopurine ribonucleotide and other purine analogues" J.biol.Chem. 239:1560-1563 (1964)
28. Cooperating Clinics
Committee of the
American Rheumatism
Association "A three-month trial of indomethacin in rheumatoid arthritis, with special reference to analysis and inference" Clinical Pharmacology and Therapeutics 8:11-37 (1967)
29. Corley, C.C.
Lessner, H.E.
Larsen, W.E. "Azathioprin therapy of Autoimmune diseases" Amer.J.Med. 41:404-412 (1966)
30. Council on drugs "A nonsteroidal anti-inflammatory agent (Indomethacin)" J.A.M.A. 196:651-652 (1966)
31. Council on Rheumatic
Fever and Congenital
Heart Disease of the
American Ann.Int.Med. 38:343 (1953)
32. Dennig, H. "Lehrbuch der Inneren Medizin" Georg Thieme Verlag Stuttgart Bd.I Seite 18,30 (1966)
33. Dennig, H.
Schmid, S. "Soll die akute Angina mit Penicillin behandelt werden?" Dtsch.med.Wschr. 84:1926-1930 (1959)

34. Denny, F.M.
Wannamaker, C.L.
Brink, W.R.
Rammelkamp, C.H.jr.
Custer, E.A. "Prevention of rheumatic fever, treatment of the preceding streptococcic infection"
J.A.M.A. 143: 151-153 (1950)
35. Diehl, A.M.
Hamilton, T.R.
Keeling, I.C.
May, J.S. "Long-acting repository penicillin in prophylaxis of recurrent rheumatic fever"
J.A.M.A. 155: 1466 (1954)
36. Dietrich, K.F. "Über Komplikationen nach intraartikulärer Kortikosteroidinjektion"
Ther.Gegenw. 104:1596-1604 (1965)
37. Domenjoz, R.
Mörsdorf, K. "Rat paw oedema induced by proteolytic enzymes as a test for the evaluation of anti-inflammatory agents"
Seite 162-173 in: 54)
38. Donnelly, Ph.
Lloyd, K.
Campbell, H. "Indomethacin in rheumatoid arthritis: an evaluation of its anti-inflammatory and side effects"
Brit.med.J. 1:69-75 (1967)
39. Egelius, N. "Indomethacin. A new anti-rheumatic drug"
Acta.rheum.Scand. 11:35-39 (1965)
40. Elion, G.B.
Hitchings, G.H. "The metabolism in vivo of antitumor imidazolyl derivatives of mercaptopurines"
Federation Proc. 18:221 (1959)
41. Elion, G.B.
Callahan, S.
Bieber, S.
Hitchings, G.H.
Rundles, R.W. "A summary of investigations with 6-((1-methyl-4-nitro-5-imidazolylthio) purine (B.W.57-322)"
Cancer Chemother.Rep. 14:93-98 (1961)
42. Elion, G.B.
Callahan, S.W.
Hitchings, G.H.
Rundles, R.W.
Laszlo, J. "Experimental, clinical, and metabolic studies of thiopurines"
Cancer Chemother.Rep. 16:197-202 (1962)
43. Ellegast, H. "Skelettveränderungen bei M. Cushing und bei iatrogenen Hypercortisonismus"
Wien.klin.Wschr. 7:125-126 (1966)
44. Enderlin, M. "Die Therapie der primär chronischen Polyarthrititis"
Dtsch.med.J. 15:501-507 (1964)

45. Enderlin, M.
Gross, D. "Beitrag zur Behandlung der progredient chronischen Polyarthrititis mit Antimetaboliten und Cytostatica"
Z. Rheumaforschg. 26:26-35 (1967)
46. Fassbender, H.G. "Nebennierenrinde und Rheumatismus"
Z.Rheumaforschg. 16:76-89 (1957)
47. Feinstein, A.R.
Wood, H.F.
Epstein, J.A.
Taranta, A.
Lewis, A.J.
Simpson, R.
Tursky, E. "A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children"
New England J.Med. 260:697-702 (1959)
48. Fellinger, K. "Die Nebennierenrindenhormone in der Rheumatherapie"
Z.Rheumaforschg. 16:90-104 (1957)
49. Fensch, F.F.
Bannister, W.H.
Grech, J.I. "Hepatitis with Biliverdinaemia in Association with Indomethacin Therapy"
Brit.med.J. 3:155-156 (1967)
50. Frankl, R. "Die Langzeitbehandlung der chronischen Gelenkerkrankungen insbesondere der chronischen Polyarthrititis"
Seite 312-316 in: 78)
51. Frankl, R.
Müller, G. "Behandlung chronischer Polyarthritism-Formen mit Indomethacin"
Münch.med.Wschr. 107:442-444 (1965)
52. Frost, H.
Hess, H. "Gleichzeitige Verabreichung von Indomethacin und Antikoagulantien"
Seite 374-375 in: 78)
53. Gamp, A. "Rheumatische Krankheiten des Bewegungsapparats" in: 32 Bd. II
54. Garattini, S.
Dukes, M.N.G.
(Herausgeber) Internal Symposium on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs 8.-10. September 1964 / Milan
International Congress Series Nr. 82
Excerpta Medica Foundation
55. Gáspárdy, G.
Gáspárdy, G. jr.
Bálint, G.
Kemény, V. "Klinische und hämatologische Beobachtungen an Kranken mit rheumatoider Arthritis im Verlauf der Indomethacin-Behandlung"
Z.Rheumaforschg. 25:199-204 (1966)
56. Gerhartz, H.
Weise, W. "Die Chemotherapie der Autoaggressionskrankheiten"
Int.J.Clin.Pharm. 1:54-69 (1967)

57. Gerhartz, H.
Kessel, M.
Weise, W. "Die klinische Bedeutung der Cytostatika zur Unterdrückung von Immunreaktionen"
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72:320-324 (1966)
58. Gerlach, U. "Pathophysiologische Anmerkung zur Therapie mit Antimetaboliten bei primär-chronischer Polyarthritits und Hepatitis"
Med.Welt 18:2982-2985 (1967)
59. Geyer, G. "Neue Gesichtspunkte in der Cortisontherapie" 18. Österr.Ärztetagung, Van Swieten-Gesellschaft Wien, 19.-24.10.1964
Zitiert bei 64)
60. Göggel, K.H.
Epperlein, H. "Behandlung chronischer Hepatitiden und Leberzirrhosen mit 6-Merkaptopurin und einem Methylhydrazinderivat"
Med.klin. 60:1362-1368 (1965)
61. Gross, D.
Enderlin, M.
Fehr, K. "Die immunsuppressive Behandlung der progredient chronischen Polyarthritits mit Antimetaboliten und Cytostatika"
Schweiz.med.Wschr. 97:1301-1310 (1967)
62. Grossmann, B.J. "Chemoprevention of rheumatic fever"
Med.Clin.North Amer. 50:279-285 (1966)
63. Günther, R. "Lassen sich rheumatische Klappenfehler verhüten?"
Monatskurse ärztl. Fortbildung 8:488-496 (1961)
64. Günther, R. "Steroidtherapie bei chronischem Rheumatismus" Med.Welt 39:2203-2209 (1965)
65. Günther, R.
Halhuber, M.J.
Kirchmair, H. "Praktische Fragen an die Kardiologie"
2. Aufl. 1964 Seite 156 ff
Urban & Schwarzenberg München-Berlin
66. Guerra, M. "Toxicity of Indomethacin"
J.A.M.A. 200:552-553 (1967)
67. Halhuber, M.J. "Steroidtherapie bei Herzerkrankungen"
Med.Welt 39:2196-2203 (1965)
68. Harman, R.E.
Meisinger, M.A.P.
Davis, G.E.
Kuehl, F.A.jr. "The metabolites of Indomethacin, a new anti-inflammatory drug"
J. Pharmacol.Exp.Ther. 143:215-220 (1964)

69. Harris, T.N.
Harris, S. "Studies in the relation of the hemolytic streptococcus to rheumatic fever" Amer.J.med.Sci. 217:174 (1949)
70. Hart, F.D.
Boardman, P.L. "Indomethacin: A non steroid anti-inflammatory agent" Brit.med.J. II:965-970 (1963)
71. Hart, F.D. in: Bywaters, E.G.L.; Hart, F.D.; Brackenridge, J.D. "To-Day's Drugs: Treatment of rheumatoid arthritis" Brit.med.J. 5432:433-437 (1965)
72. Hart, F.D.
Boardman, P.L. "Indomethacin and Phenylbutazone: a comparison" Brit.med.J. II:1281-1284 (1965)
73. Hartmann, F. "Neue Ergebnisse der Bindegewebsforschung" Z.Rheumaforschg. 17:445-469 (1958)
74. Hartmann, F.
Behrend, T. "Die Behandlung der primär und sekundär chronischen Polyarthritits" Seite 83-96 in: Klinik und Therapie des Rheumatismus Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963
75. Hauss, W.H.
Junge-Hülsing, G.
König, F. "Über das Vorkommen von Veränderungen des Mucopolysaccharidstoffwechsels in der Klinik" Med. Welt 45: 2371-2377 (1962)
76. Hauss, W.H.
Junge-Hülsing, G.
Gerlach, U.
Wirth, W. "Über Veränderungen des Mesenchymstoffwechsels durch Umweltfaktoren, durch Hormone und bei rheumatischen Erkrankungen" in: Der Rheumatismus Bd. 36 Stoffwechsel und degenerativer Rheumatismus hsg. V.R. Ott Dr. Dietrich Steinkopff Verlag 1965 Seite 40-59
77. Heimpel, H.
Dietrich, M.
Erdmann, H. "Azathioprin-Behandlung einer kindlichen Pannmyelopathie mit schwerer amegakaryocyärer Thrombocytopenie" 74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
78. Heister, R.
Hofmann, H.F.
(Herausgeber) "Die Entzündung; Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung" Internationales Symposium 4.-6. Mai 1966 Freiburg im Breisgau

Verlag Urban & Schwarzenberg München-
Berlin-Wien 1966

79. Heidelmann, G. in: Tichy-Seidel-Heidelmann: Lehrbuch
der Rheumatologie
2. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1962
80. Heilmeyer, L. "Die Entzündung der Haut im Pyrexaltest
Hiemeyer, V. unter dem Einfluß entzündungshemmender
Steroide, sowie bei akuten und chronisch
entzündlichen Erkrankungen"
Dtsch.med.Wschr. 85:102-104 (1960)
zitiert bei 84.)
81. Herrmann, M. "Wirkung von ACTH auf die Restitutions-
phase der Nebennierenrinde nach lang-
fristiger Cortisongabe"
Verhandl.Dtsch.Ges.Inn.Med. 71:85-88
(1965)
82. Hess, E.V. "Heart muscle antibodies in rheumatic
Fink, Ch.W. fever and other diseases"
Taranta, A. J.Clin.Invest. 43:886-893 (1964)
Ziff, M.
83. Heuckenkamp, P.-U. "Über die Wirkung von Imuran auf den
Zöllner, N. Verlauf von drei Fällen mit der vollen
Symptomatik der lupoiden Hepatitis"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin gemeinsam mit der
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
vom 22. bis. 25. April 1968 in Wiesbaden
84. Hiemeyer, V. "Untersuchungen zur antiphlogistischen
Feyen, H. Wirkung von Indometacin mit Hilfe des
Piromenhauttests"
Med.Klinik 62:105-107 (1967)
85. Hitchings, G.H. "Chemical suppression of the immune
Elion, G.B. response"
Pharmacol.Rev. 15:365-405 (1963)
86. Hitzig, W. "Immunosuppressive Therapie"
Praxis 3:61-64 (1966)
87. Hitzig, W. "Treatment of autoimmune hemolytic ane-
Massomo, L. mia in children with Azathioprine (Imu-
ran)"
Blood 28:840-850 (1966)
88. Hollmann, W. "Komplexe Therapie der chronischen rheu-
matischen Krankheiten"
Therapiewoche 16:639-645 (1962)

89. Holt, L.P.J.
Hawkins, C.F. "Indomethacin: Studies of absorption and of the use of Indomethacin suppositories"
Brit.med.J. I:1354-1356 (1965)
90. Hoppe, I.
Masaoka, T.
Jahn, E. "Faktoren mit Einfluß auf den immuno-depressiven Endoxaneffekt. Das Verhalten der immunologischen Stammzellen"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
91. Houser, H.B.
Eckhardt, G.C. "Recent developments in the prevention of rheumatic fever"
Ann.intern.Med. 37:1035 (1952)
92. Hoyer, J.R.
Condie, R.M.
Good, R.A. "Suppression of delayed hypersensitivity in ginea pigs and rabbits with 6-mercaptopurine"
Blood 20:114 (1962)
93. Husmann, F. "Kombinierte Steroid-Indometacin-Behandlung bei rheumatischen Erkrankungen"
Seite 325-327 in: 78.)
94. Jacobs, J.C. "Sudden death in arthritis children receiving large doses of Indomethacin"
J.A.M.A. 199:932 (1967)
95. Jesserer, H. "Die künftige Gestaltung der cytostatisch-immuno-suppressiven Therapie der rheumatischen Arthritis"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden.
96. Jesserer,
Chlud
Prohaska Arbeitstagung der Wiener Forschungsgemeinschaft für Erkrankungen des Bewegungsapparates berichtet in:
Ärztl. Praxis 19:2369-2374 (1967)
97. Josenhans, G. "Klinische Prüfung von Amuno (Indometacin) 1965 Seite 328-329 in: 78.)
98. Kaiser, H. "Cortisonderivate in Klinik und Praxis"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 4 Aufl. 1965
99. Kalback, K. "Seroreaktionen bei rheumatischen Krankheiten"
Dtsch.med.J. 5:315 (1954)

100. Kaplan, M.H.
Bolande, R.
Racita, C.
Blair, J. "Presence of bound immunoglobulins and complement in the myocardium in acute rheumatic fever"
New England J.Med. 271:637-45 (1964)
101. Keiderling, W. "Über die Ferrokinetik beim Infekt"
Schweiz.med.Wschr. 88:965 (1958)
102. Kelsey, W.M.
Scharyj, M. "Fatal hepatitis probaly due to Indomethacin"
J.A.M.A. 199:586 (1967)
103. Kluthe, R.
Poser, G.
Sarre, H. "Zur Therapie glomerulärer Nierenerkrankungen mit Cytostatika"
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72:404-407 (1966)
104. Kölle, G. "Die Anämie bei rheumatischer Arthritis im Kindesalter"
Wien.Z.Inn.Med. 42:296-299 (1961)
105. Koettgen, U.
Christmann, E. "Zur Behandlung akut rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter"
Med.Klin. 53:940-943 (1958)
106. Kretschy, A.
Pietschmann, H. "Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit einem neuen Indolessigsäurederivat"
Wien.Z.Inn.Med. 46:286-291 (1965)
107. Kuschinsky, G.
Lüllmann, H. "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie"
3. Aufl. 1967 Georg Thieme Verlag Stuttgart
108. Lange, O. "Die antipyretische Wirkung von Indometacin"
Seite 337 in:78.)
109. Lazar, H.P.
Maas, G.I.
Lipscomb, W.R.
Hammond, J.H.
Rantz, L.A. "Streptococcal disease and rheumatic fever in Air Force Recruits" I. Epidemiology and clinical picture of acute rheumatic fever
Arch.Intern.Med. 100:604 (1957)
110. Lazar, H.P.
Maas, G.I.
Harrison, W.
Hammond, J.H.
Rantz, L.A. "Streptococcal disease and rheumatic fever in Air Force Recruits" II. Prophylaxis with tandem oral Penicillin
Arch.Intern.Med. 100:614 (1957)
111. Lorenz, E.
Wendler, H. "Beiträge zur Epidemiologie, Klinik und Prophylaxe des rheumatischen Fiebers im Kindesalter"
Münch.med.Wschr. 102:1049-1056 (1960)

112. Lorenz, K. "Immuno-depressive Therapie bei Rheumatoïd-Arthritis im Kindesalter"
Arch.Kinderheilk. 175: 8-14 (1967)
113. Lorenzen, I.
Videbaek, Aa. "Treatment of collagen diseases with cytostatics"
Lancet 2:558-561 (1965)
114. Lorenzen, I.
Brun, C.
Videbaek, Aa. "Lupus nephritis treatet with a cytostatic agent; a case of systemic lupus erythematosus with lupus nephritis treatet with 6-mercaptopurine"
Danish Medical Bulletin 13:151-154 (1966)
115. Mackay, I.R.
Weiden, S.
Ungar, B. "Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6-mercaptopurine and azothioprine"
Lancet 1:899-902 (1964)
116. Marmont, A.M.
Rossi, F.
Damasio, E. "Indomethacin in the treatment of rheumatic and non-rheumatic diseases with special reference to systemic lupus erythematosus"
Seite 363-372 in: 54.)
117. Martini, P. "Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung"
3. Aufl., Springer- Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
118. Mathies, H. "Die Behandlung der chronischen Polyarthritis"
Therapie der Gegenwart 102:406-423 (1963)
119. Mathies, H. "Klinische Erfahrungen über den steroid-einsparenden Effekt von Indometacin"
Seite 322-324 in: 78.)
120. Mathies, H.
Krohn, R.
Werner, B. "Klinische Erfahrungen mit Indometacin (Amuno) in der Behandlung der chronischen Polyarthritis"
Med.Klin. 60:1863-1868 (1965)
121. Menner, K. "Fünf Jahre Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers mit Benzathin-Penicillin"
Med.Welt 18:2723-2725 (1967)
122. Merrill, J.P. "Treatment of renal disease with combined steroid therapie and anti-metabolites"
Blood 20:119 (1962)

123. Meyer, E.
Schönfeld, L.S. "L'indométhacine dans le traitement des
maladies rhumatismales"
Schweiz.med.Wschr. 95:1722-1724 (1965)
124. Mezey, K.C. "Die Auswertung von Indometacin in der
Klinik"
Seite 294-297 in: 78.)
125. Miehlike, K. "Aktuelle Probleme der medikamentösen
Rheumatherapie"
Münch.med.Wschr. 107:38-45 (1965)
126. Miehlike, K. "Die Indikation von Indometacin in der
Rheumatologie"
Seite 310-311 in: 78.)
127. Miescher, P.A. "Immunosuppressive Therapie"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin gemeinsam mit der
Deutschen Gesellschaft für Rheumatolo-
gie vom 22. bis 25. April 1968 in
Wiesbaden
128. Moeller, H.-C. "Zur Klinik, Therapie und Prophylaxe
der Endokarditis"
Med.Klin. 57:289-295 (1962)
129. Moens, Chr.
Brocteur, J. "Treatment of rheumatoid arthritis with
immuno-suppressive drugs. I. Clinical
study"
Acta Rheum.Scand. 11:212-220 (1965)
siehe auch bei 16.)
130. Moens, Chr.
Brocteur, J. "Le traitement de la PCE par des sub-
stances immuno-suppressives, étude
clinique et immunologique"
J.Belg.Rhum.Med.Phys. 21:5-10 (1966)
131. Mörsdorf, K. "The influence of antiphlogistics on
tissue proteases"
Seite 85-89 in: 54.)
132. Müller, G. "Langzeit-Therapie rheumatischer Er-
krankungen mit Amuno"
Münch.med.Wschr. 109:2322-2325 (1967)
133. Müller, G.
Zollinger, W. "Der Einfluß von Indometacin auf die
Blutgerinnung unter besonderer Berück-
sichtigung der Interferenz mit Anti-
koagulantien"
Seite 376-386 in: 78.)
134. Müller, K.H.
Hermann, K. "Verträgt sich eine gleichzeitige Be-
handlung mit Antikoagulantien und In-
dometacin?" Med.Welt 17:1553-1554(1966)

135. Nathan, H.C.
Bieber, S.
Elion, G.B.
Hitchings, G.H.,
"Detection of agents which interfere with the immune response"
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 107:796-799 (1961)
136. Norcross, B.M.
Treatment of connective tissue diseases with a new non-steroidal compound (Indometacin) Arthritis and Rheumatism 6:290 (1963)
137. O'Brien, W.M.
van Scott, E.J.
Black, R.L.
Eisen, A.Z.
Bunim, J.J.
"Clinical trial of Amethopterin (Methotrexat) in psoriatic and rheumatoid arthritis (Preliminary report)"
Arthritis and Rheumatism 5:312 (1962)
138. Page, A.R.
Condie, R.M.
Good, R.A.
"Clinical studies on the anti-inflammatory activity of 6-mercaptopurine"
Blood 20:118-119 (1962)
139. Page, A.R.
Condie, R.L.
Good, R.A.
"Suppression of plasma cell hepatitis with 6-mercaptopurine"
Amer.J.Med. 36:200-213 (1964)
140. Perings, E.
Hunstein, W.
Creutzfeldt, W.
"Vorläufige Ergebnisse der immunsuppressiven Therapie bei chronischen Lebererkrankungen"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
141. Philips, V.K.
Rothermich, N.O.
Marker, H.W.
"Azathioprine therapie in rheumatoid arthritis"
Arthritis and Rheumatism 9:533 (1966)
142. Pinals, R.S.
Sumner, F.
"Relative efficacy of Indomethacin and acetylsalicylic acid in rheumatoid artheritis"
New England J.Med. 276:512-514 (1967)
143. Poser, G.
Kluthe, R.
Adler, P.
"Zur Therapie des nephrotischen Syndroms"
Med.Klin. 61:432-435 (1966) siehe auch bei 103)
144. Rammelkamp, C.H.
Wannamaker, L.W.
Denny, F.W.
"The epidemiology and prevention of rheumatic fever"
Bull.New York Acad.Med. 28:321-334 (1952)
145. Rantz, L.A.
"The streptococcal etiology of rheumatic fever" Med.Clin.North Amer. 39:339-351 (1955)

146. Rauterberg, W. "Doppelter Blindversuch mit Indometacin und Phenylbutazon bei primär chronischer Polyarthrititis" Med.Welt 17:2581-2583 (1966)
147. Rhomberg, F. Siegenthaler, W. "Erfahrungen mit der immunsuppressiven Therapie in der inneren Medizin" Schweiz.med.Wschr. 97:255-259 (1967)
148. Richmond, J. Woodruff, M.F.A. Cumming, R.A. Donald, K.W. "A case of idiopathic thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia treatment by thymic irradiation and by administration of imuran and actinomycin C" Lancet 2:125-128 (1963)
149. Ricour, Cl. "Etat actuel du traitement de la maladie de Bouillaud et de ses séquelles cardiaques" Progrès Médicale 93:523-527 (1965)
150. Roos, W. "Psychosen bei der Cortisonbehandlung" Med.Welt 38: 2167-2171 (1965)
151. Rothermich, N.O. "Corticosteroid therapie in rheumatoid arthritis, criteria and results" Postgrad Med. 36:117-128 (1964)
152. Rothermich, N.O. "An extended study of Indomethacin. I. Clinical Pharmacology" J.A.M.A. 195: 531-536 (1966)
153. Rothermich, N.O. "An extendet study of Indomethacin. II. Clinical therapy" J.A.M.A. 195:1102-1106 (1966)
154. Scarpelli, D.G.u.M. Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 84:95 (1953) zitiert bei 46.)
155. Schlegel, B. "Die Therapie des chronischen Rheumatismus" Med.Welt 47:2453-2471 (1961)
156. Schmidt, H. "Die immunbiologische Bedeutung der Streptokokken für den Rheumatismus" Z.Rheumaforsch. 11:1-16 (1952)
157. Schölmerich, P. "Handbuch der Inneren Medizin" 4. Aufl. Bd. IX/2.Teil Seite 548 Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
158. Schön, R. "Wege zur Prophylaxe des entzündlichen Rheumatismus" Dtsch.med.Wschr. 80:839-44 (1955)

159. Schön, R. "50 Jahre Rheumatismus"
Internist 4:276-281 (1963)
160. Schön, R. "Rheumatismus und Herzkrankheiten"
Münch.med.Wschr. 107:9-13 (1965)
161. Schröder, J. "Zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Herzklappenfehler"
Münch.med.Wschr. 102:305-307 (1960)
162. Schütterle, G. "Die Behandlung des nephrotischen Syndroms"
Schultis, K. Med.Welt 19:729-732 (1968)
163. Schwartz, R. "The treatment of autoimmune hemolytic anemia with 6-mercaptopurine and thioguanine"
Dameshek, W. Blood 19:483-500 (1962)
164. Shearn, M.A. "Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome"
New England J.Med. 273:943-947 (1965)
165. Smyth, C.J. "Indomethacin in rheumatoid arthritis. A comparative objective evaluation with adrenocorticosteroids"
Arthritis and Rheumatism 8:921-942 (1965)
166. Solomon, L. "Activation of latent infection by Indomethacin: a report of three cases"
Brit.med.J. I:961-962 (1966)
167. Steinbach, M. "Ein Beitrag zur Frage der psychischen Nebenwirkungen bei Cortisonapplikation"
Med.Welt 6:294-296 (1966)
168. Steinbrocker, O. "Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis"
Traeger, C.H. J.A.M.A. 140:659-662 (1949)
Batterman, R.C.
169. Stoeber, E. "Diagnostik und Therapie des rheumatischen Fiebers im Kindesalter"
Med.Klinik 59:906-910 (1964)
170. Stoeber, E. "Immunosuppressive Therapie bei Kindern: Erste Erfahrungen mit Azathioprin (Imuran) bei Still-Syndrom und rheumatoider Arthritis"
Kölle, G. Münch.med.Wschr. 109:1892-1899 (1967)
Graner, H.P.
171. Stollermann, G.H. "The use of antibiotics for the prevention of rheumatic fever"
Amer.J.Med. 17:757 (1954)

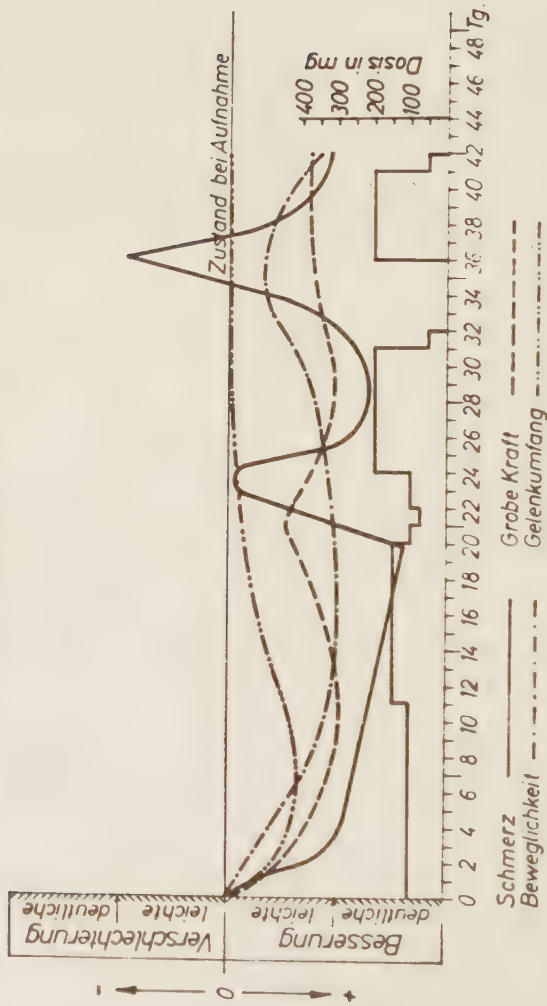
172. Stollermann, G.H. "Rheumatic fever"
Arch.Intern.Med. 98:211 (1956)
173. Stollermann, G.H. "Die Behandlung und Überwachung des
Rheumafiebers"
Documenta Geigy, Acta rheumatologica
Nr. 17 Basel (1960)
174. Stollermann, G.H. "Treatment and prevention of rheumatic
fever and rheumatic heart disease"
Pediatrics Clin.North Amer. 11:213-
229 (1964)
175. Swanson, M.A. "Immunosuppressive therapy, the relation
Schwartz, R.S. between clinical response and immuno-
logic competence"
New England J.Med. 277:163-170 (1967)
176. Swift, H.F. "The etiology of rheumatic fever"
Ann.Intern.Med. 31:715-38 (1949)
177. Taubner, A. "Zur medikamentösen Behandlung rheuma-
Meyer, W. tischer Erkrankungen"
Junior, C. Seite 304-309 in: 78.)
178. Thompson, M. "Further experience with Indomethacin
Percy, J.S. in the treatment of rheumatic disor-
ders"
Brit.med.J. 1:80-83 (1966)
179. U.K. & U.S. Joint "The treatment of acute rheumatic fever
Report on in Children; A cooperative clinical
Rheumatic Fever trial of ACTH, Cortisone and Aspirin"
A joint report by the Rheumatic Fever
Working Party and the Subcommittee
of Principal Investigators of the
American Council on Rheumatic Fever
and Congenital Heart Disease, American
Heart Association Circulation 11:343-
377 (1955)
180. Voiculescu, M. "Empfindlichkeit B-hämolytischer Strep-
Golaescu, M. tokokken, Gruppe A, die aus Strepto-
Caruntun, V. kokkeninfektionen isoliert wurden, auf
Valeriu, A. verschiedene Antibiotika und Sulfona-
State, D. mide"
Angelescu, M. Schweiz.med.Wschr. 12:381-387 (1967)
Mihalcu, F.
Borsai, L.
181. Voit, K. "Der derzeitige Stand der Therapie der
chronischen Polyarthrititis"
Med.Welt 57:457-459 (1962)

182. Vorlaender, K.O. "Die Immunpathologie rheumatischer und verwandter Erkrankungen"
Verhandlg.Dtsch.Ges.Inn.Med. 65:69-91 (1959)
183. Vorlaender, K.O.
Oberhoffer, G.
Moers, H. "Zur klinischen Beurteilung der entzündlichen Aktivität bei rheumatischen Herzerkrankungen und ihrer Beeinflussbarkeit durch die Therapie"
Med.Welt 45:2374-2383 (1960)
184. Vorlaender, K.O. in: Miescher, P. und Vorlaender, K.O. (Herausgeber)
"Immunopathologie in Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961
Seite 436 ff
185. Vorlaender, K.O. "Das Antikörpermangelsyndrom"
Med.Welt Heft Nr. 1:9-16 (1962)
186. Vorlaender, K.O. "Wirkungsweise und Klinik der Indometacin-Behandlung rheumatischer Erkrankungen"
Seite 301-303 in: 78.)
187. Vorlaender, K.O. "Die Therapie des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus"
Ärztl.Praxis 18:961, 985-990 (1966)
188. Vorlaender, K.O. "Die klinische Immunologie des entzündlichen Rheumatismus in ihren Konsequenzen für die Therapie"
Therap.Umschau (Bern) 23:197-204 (1966)
189. Vorlaender, K.O.
Grenzmann, M. "Die Therapie des Antikörpermangelsyndroms"
Dtsch.Med.Wschr. 92:1823-1825 (1967)
190. Vorlaender, K.O. "Die immunopressive Therapie der primär chronischen Polyarthritits"
19. Deutsche Therapie-Woche in Karlsruhe Kongreßbericht in: Med.Welt 18: 2526-2527 (1967)
191. Walter, A.W.
Heilmeyer, L. "Antibiotika-Fibel"
Georg Thieme Verlag Stuttgart
2. Aufl. 1965 Seite 757 ff
192. Wanka, J.
Jones, L.J.
Wood, P.H.N.
Dixon, A.S.J. "Indomethacin in rheumatic diseases: a controlled clinical trial"
Ann.Rheum.Dis. 23:218-225 (1964)

193. Wannamaker, L.W.
Rammelkamp, C.H.
Denny, F.W.
Brink, W.R.
Houser, H.B.
Hahn, E.O.
Dingle, J.H.
"Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin"
Amer.J.Med. 10:673-695 (1951)
194. Ward, J.R.
"Rheumatoid arthritis: Evaluation of disease activity and response to Indomethacin therapy"
Seite 353-360 in: 54.)
195. Weigl, E.
"Die Penicillintherapie der Angina als Rheumaprophylaxe"
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung Jena 59:477-482 (1965)
196. Weise, W.
Hoppe, I.
Masaoka, T.
"Faktoren mit Einfluß auf den immun-depressiven Endoxaneffekt. Der Therapieplan"
74. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 22. bis 25. April 1968 in Wiesbaden
197. Wenger, N.K.
Leonhard, R.
Bivins, B.
"Rheumatic fever without clinical evidence of carditis: the necessity and efficacy of chemoprophylaxis"
American Heart Journal 72:711-713 (1966)
198. Wessel, G.
"Über Nebenwirkungen von 1500 Benzathin-Penicillin-Injektionen bei 152 Patienten"
Deutsches Gesundheitswesen 19:2088-2091 (1964)
199. White, R.H., R.
Cameron, J.S.
Trounce, J.R.
"Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome"
Brit.med.J. 2:853-860 (1966)
200. Whitehouse, G.H.
Hart, F.D.
"Indomethacin suppositories for arthritis"
Brit.med.J. II:421 (1965)
201. Winter, C.A.
Risley, E.A.
Nuss, G.W.
"Anti-inflammatory and antipyretic activities of Indomethacin. 1-(p-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindol-3-Acetic Acid"
J.Pharmacol.Exp.Ther. 141:369-376 (1963)

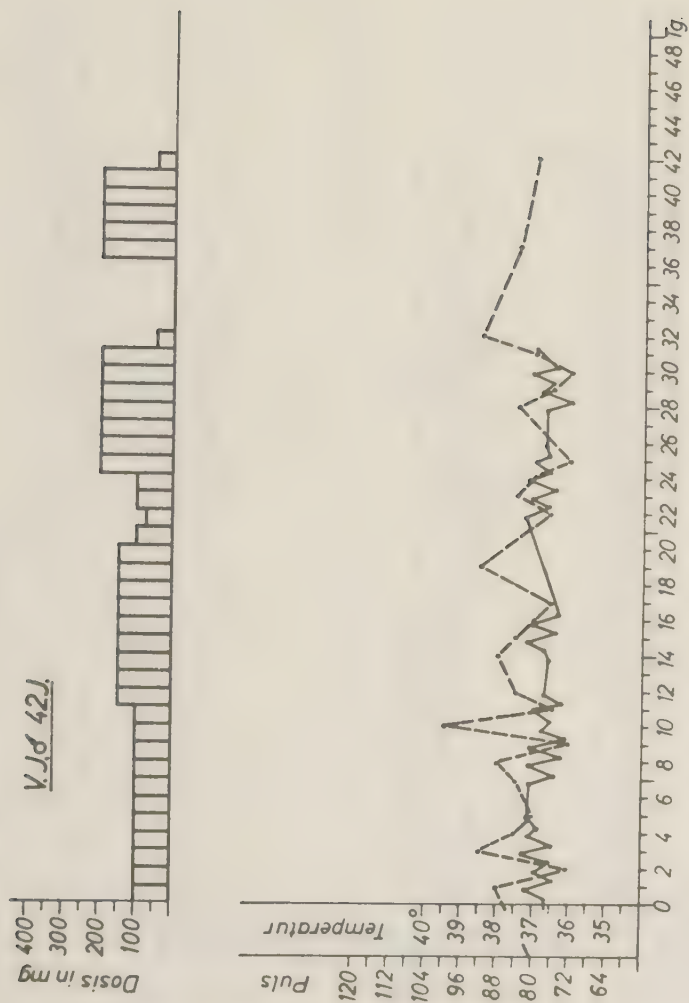
202. Wöhler, F. "Zur Anreicherung von Eisen im Entzündungsgebiet"
Seite 118-120 in: 78.)
203. Woodruff, M.F.A.
Robson, J.S.
Nolan, B.
Lambie, A.T.
Wilson, T.I.
Clark, J.G. "Homotransplantation of kidney in patients treated by preoperative local irradiation and postoperative administration of an antimetabolite (Imuran) Report of six cases"
Lancet II: 675-682 (1963)
204. Ziff, M. "Some immunologic aspects of the connective tissue diseases"
Ann.Rheum.Dis. 24:103-115 (1965)

Gelenkbefunde (V.J. 42 J.)

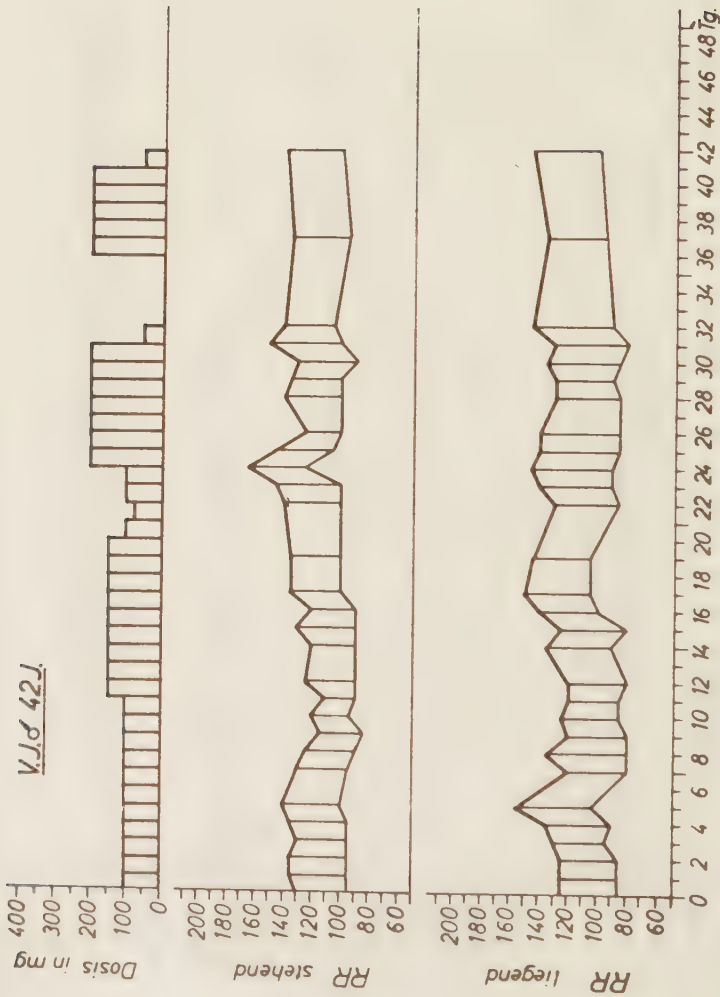


Anhang 1 A: Gelenkbefunde zu Fall Nr. 1

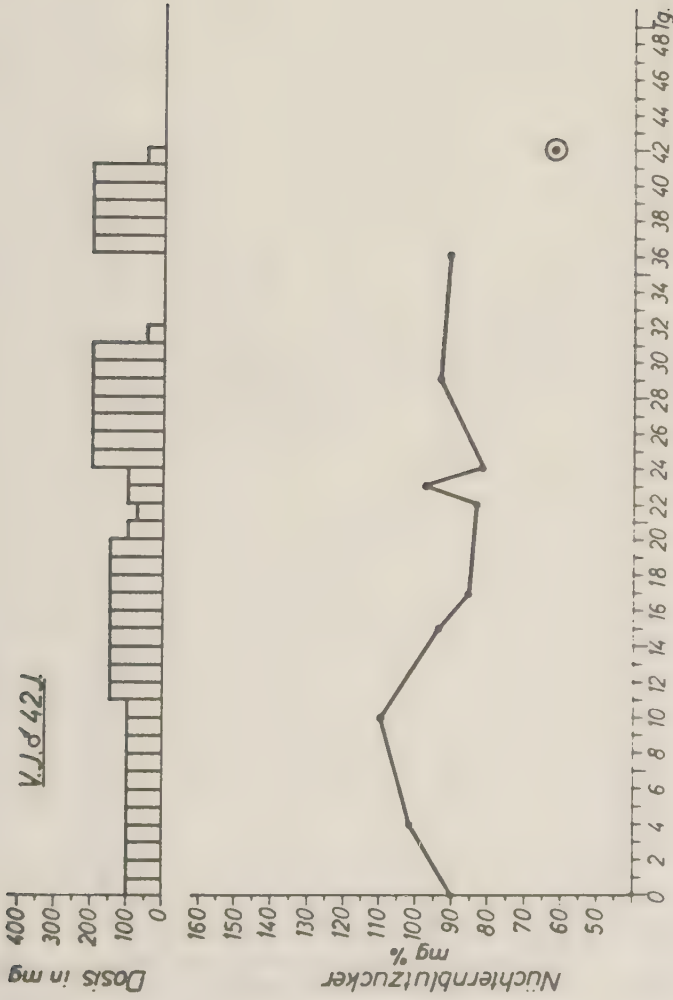
Schmerz günstig beeinflusst, dosisabhängig; nur geringe Änderung der groben Kraft und der Gelenkbeweglichkeit; kaum Einfluß auf Gelenkumfang



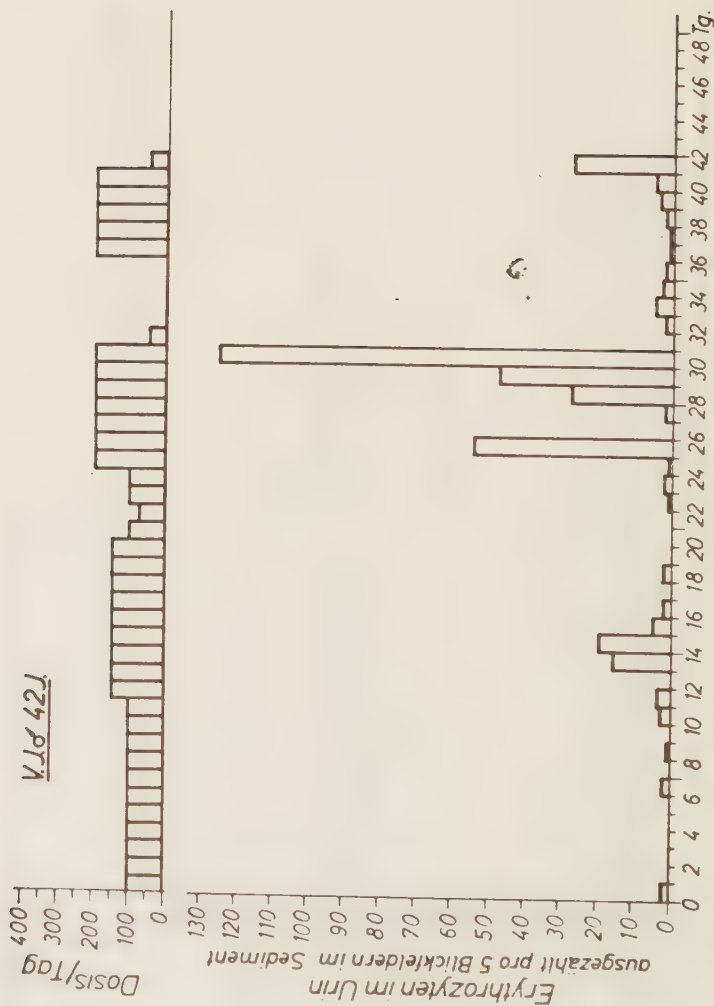
Anhang 1 B: Puls- und Temperaturkurven zu Fall Nr. 1



Anhang 1 C: Blutdruckwerte zu Fall Nr. 1



Anhang 1 D: Nüchternblutzucker zu Fall Nr. 1



Anhang 1 E: Fall Nr. 1 Erythrozyten im Harnsediment ausgezählt pro 5 Blickfelder Anstieg der Erythrozyten zum 30. und 31. Behandlungstag auf massiv erhöhte Werte; nach Absetzen von MK 715 fallen die Werte ab; bei erneutem Therapieversuch wieder Anstieg der Erythrozytenzahlen.

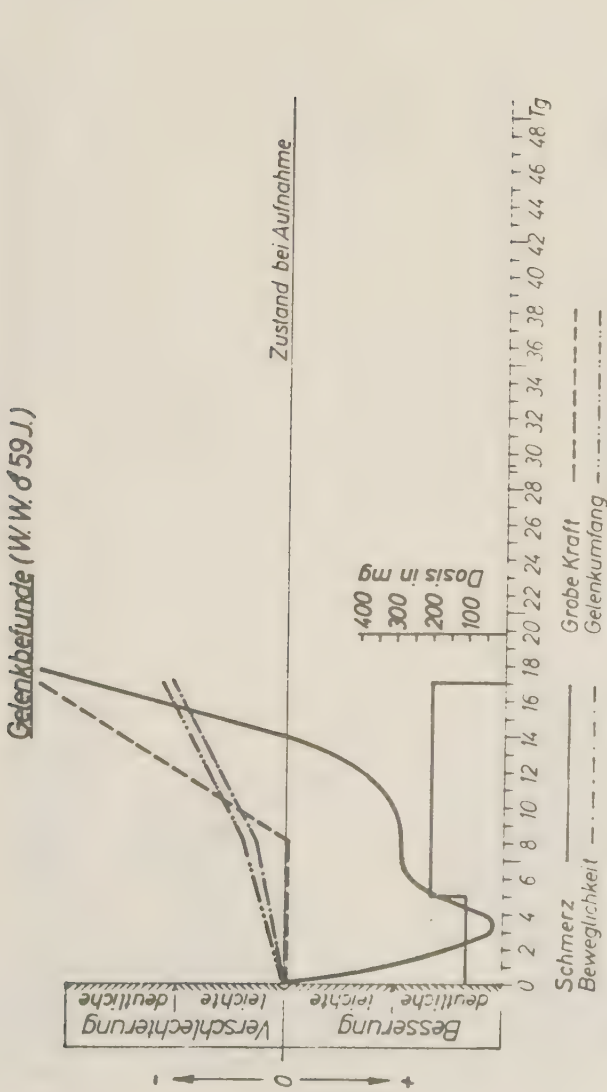
		Laboruntersuchungen Fall No. 1										1 F 1	
Datum		3.3.67	10.3.67	13.3.67	16.3.67	21.3.67	28.3.67	4.4.67	12.4.67			17.4.67	
Versuchstg./Woche		0	3	6	9	2	3	4	5			6	
Hämoglobin g %		11,3	11,6	10,1	10,9	10,9	10,4	9,9	10,9			10,8	
Hämatokrit %		35	40	25	33	38	38	35	39			35	
Leukozytenzahl		12.500	11.300	12.700	10.100	11.800	13.300	9.600	13.500			7.500	
Blutbild Differential- zählung	Polymorphe	71	58	64	64	62	63	69	62			66	
	Lymphozyten	25	34	25	27	34	28	27	34			27	
	Monozyten	3	5	7	7	1	6	2	2			5	
	Eosinophile	1	1	3	2	2	3	2	2			2	
	Basophile	0	2	1	0	0	0	0	0			5	
Albumin		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	1.opal			Ø	
Zucker		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
Urinstatus Sediment	Hyaline	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
	Granulierte	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
	Leukoz. in 5 Blick	(+)	((+))	0	2	3	0	((+))	4			4	
	Erythrozyt. feldern	0	((+))	2	0	20	0	28	1			28	

		Laboruntersuchungen Fall No.1								1 F ₂	
Datum	3.3.67	10.3.67	13.3.67	16.3.67	21.3.67	28.3.67	4.4.67	12.4.67	17.4.67		
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6		
Blut-Harnstoff-N mg %	11	14	16	14	13	9	10	15	10		
Kreatinin mg%	1,0	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8		
SGOT mE	11	6	7	6	6	8	13	9	11		
Alkalische Phos- phatase BLE	2,6	3,1	2,4	2,1	3,1	1,3	2,7	1,8	2,7		
Bromsulphophthalein nach 45 Minuten %	3,7	-	-	-	-	-	-	-	13,0		
Glukose-Toleranz	normal	-	-	-	-	-	-	-	-		
Stuhl auf Blut 0 = neg.; 1 = pos.	0	-	1	-	0	1	1	-	(1)		
BKS	97/102	129/140	75/135	80/117	109/144	82/124	82/119	60/95	70/90		
EKG	normal	-	-	-	-	-	-	-	normal		

Rö-Magen-Darm-Passage: o. B.

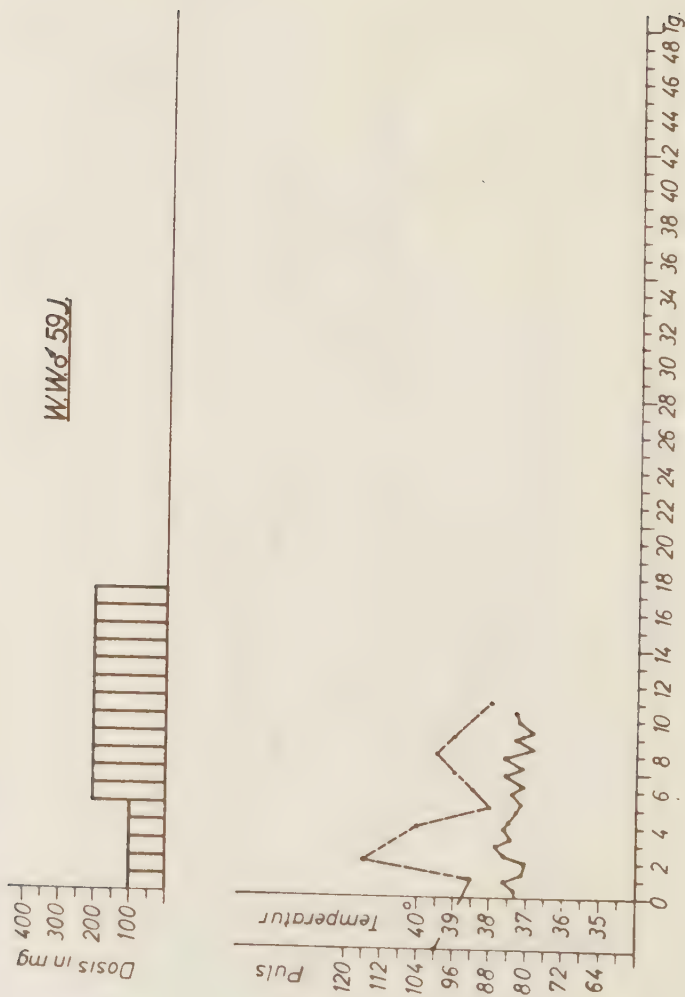
Serologischer Status Fall No. 1									
1 G ₁									
Datum	3.3.67	13.3.67	21.3.67	28.3.67	4.4.67	12.4.67	17.4.67		
Versuchstag/Woche	0	6	2	3	4	5	6		
Immunelektrophorese	Vermehrung der Gamma-Globuline einschl. aller Subfraktionen	Rückgang der Gamma-Globuline, auch der Subfraktionen		unverändert chronische Entzündung	unverändert	unverändert	Rückgang der Abweichungen		
O-reaktives Protein	++	+	+	+	(+)	((+))	((+))		
Anti-O-Streptolysintiter	50	50	50	50	50	50	50		
Waealer-Rose-Test	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		
Latexfixationstest	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		
L.E. Schnelltest	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		
Ak. gegen plasmatische Antigene zum Nachweis der L.E.-faktoren	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		
Agar-gel-teste zum Nachweis im Gewebe lokalisierter Antigen-Wirkungen: Herz, Leber, Niere Gefäße	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		

Serumelektrophorese Fall No. 1									
G ₂									
Datum	3.3.67		13.3.67		21.3.67	28.3.67	4.4.67	12.4.67	17.4.67
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Gesamt-Eiweiß g %	7,5		7,8		8,5	8,2	8,2	8,5	7,8
Albumin g %	2,95		3,05		3,08	3,48	3,24	3,94	3,23
Alpha-1-Globulin g%	0,53		0,43		0,35	0,4	0,46	0,45	0,38
Alpha-2-Globulin g%	1,18		1,18		0,83	0,87	1,1	0,77	0,8
Beta-Globulin g %	0,8		0,83		1,09	1,2	0,84	1,2	1,05
Gamma-Globulin g %	2,04		2,31		2,15	2,25	2,56	2,14	2,34

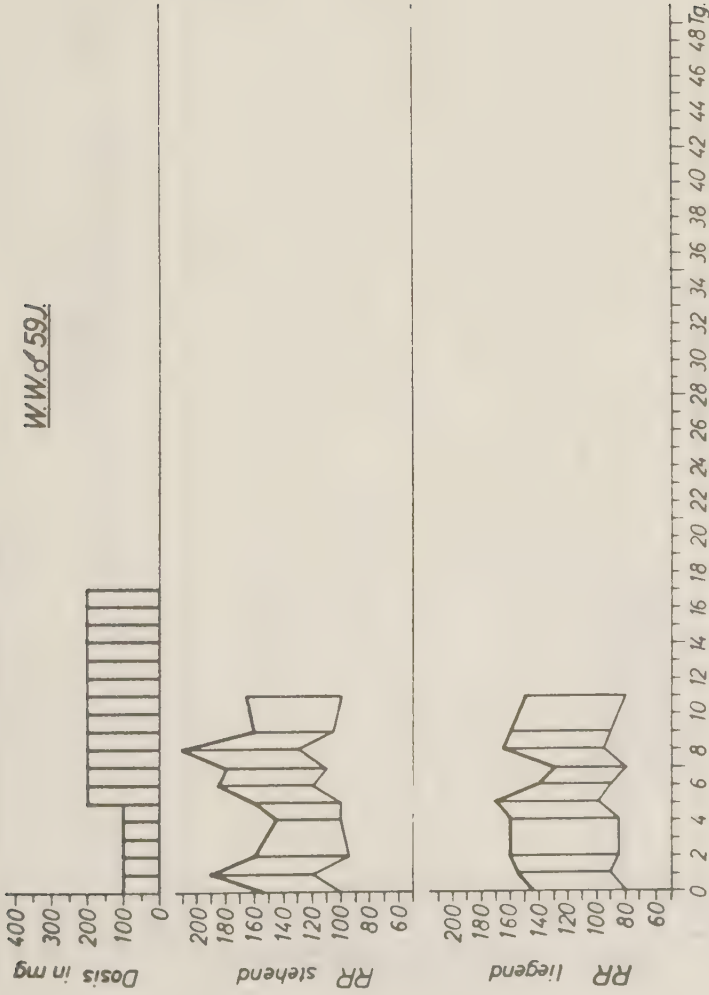


Anhang 2 A: Gelenkbefunde zu Fall Nr. 2

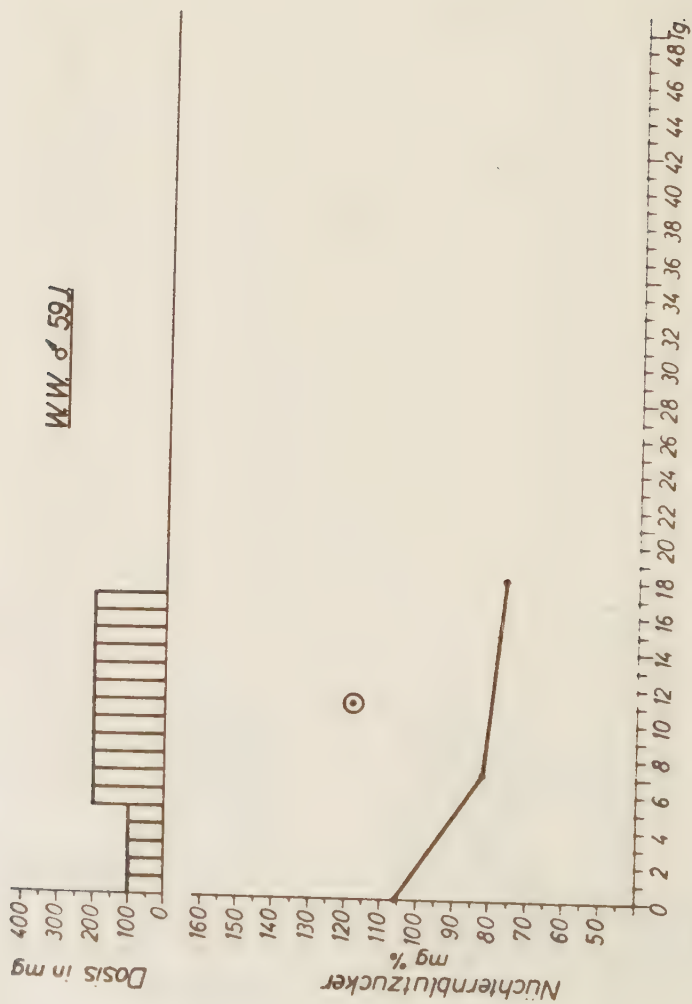
Zu Beginn frappierende Besserung der Schmerzempfindung; danach trotz Dosis-
erhöhung stärkere Schmerzen als vor Therapiebeginn; Verschlechterung der
Beweglichkeit, der Gelenkumfänge und der groben Kraft



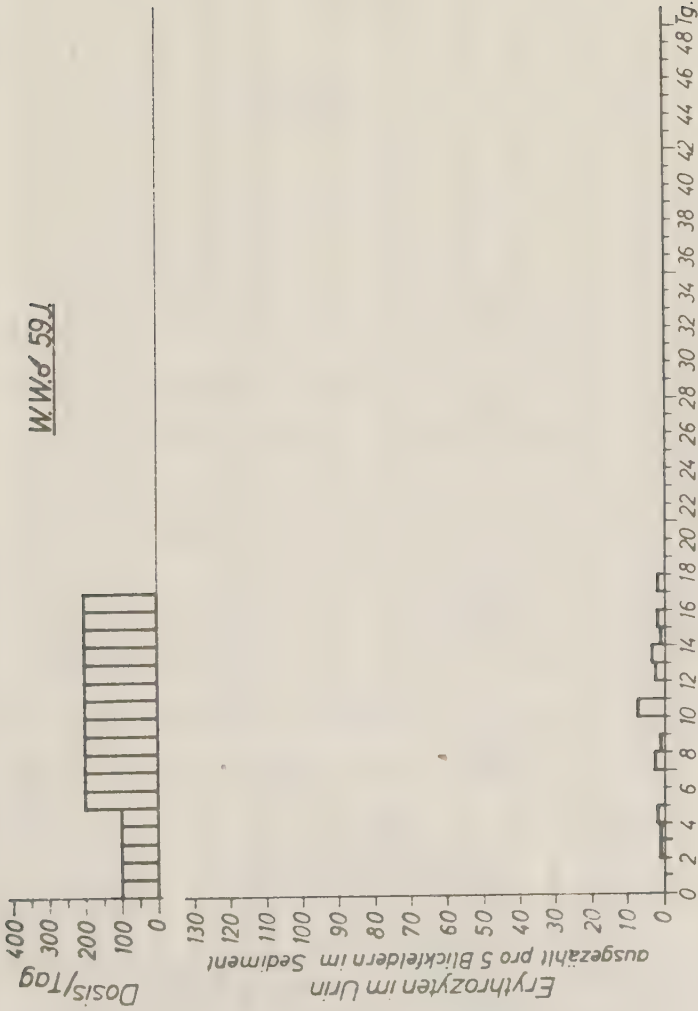
Anhang 2 B: Puls- und Temperaturkurven zu Fall Nr. 2



Anhang 2 C: Blutdruckwerte zu Fall Nr. 2



Anhang 2 D: Nüchternblutzucker zu Fall Nur 2



Anhang 2 E: Fall Nr. 2 Erythrozyten im Harnsediment ausgezählt pro 5 Blickfelder
keine nennenswerten Erythrozytenzahlen

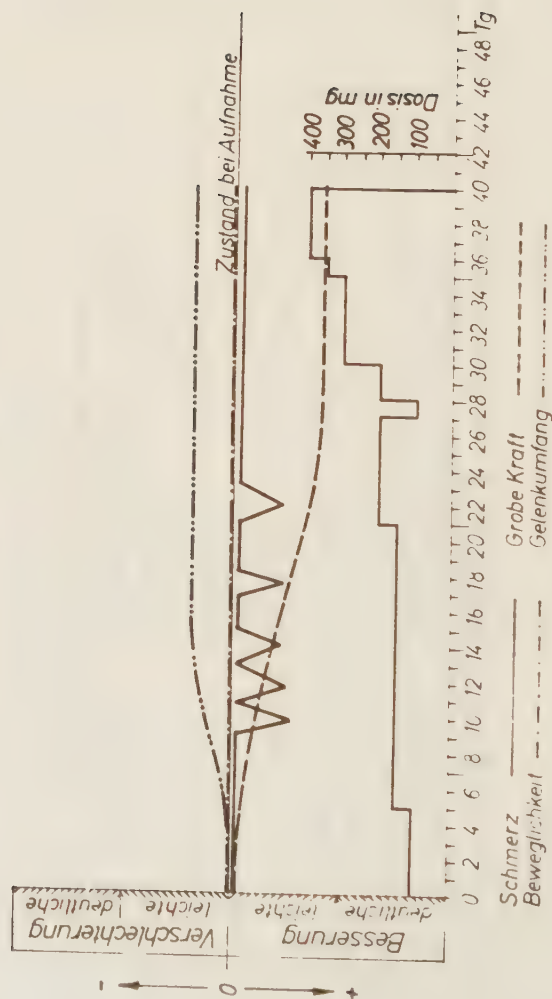
			Laboruntersuchungen Fall No. 2						2 F ₁		
Datum			30.3.67	3.4.67	6.4.67	10.4.67	17.4.67				
Versuchstg./Woche			0	3	6	9	2	3	4	5	6
Hämoglobin g %			9,9	9,1	9,2	10,1	9,8				
Hämatokrit %			33	29	35	35	35				
Leukozytenzahl			12.500	6.900	10.400	10.800	11.200				
Blutbild Differential- blutbild			69	63	63	65	54				
			19	24	21	23	22				
			8	8	6	4	11				
			3	5	8	8	13				
			1	0	2	0	0				
Basophile											
Albumin			Ø	Ø	Ø	l.opal	Ø				
Zucker			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				
Sediment			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				
			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				
			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				
			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				
Leukoz. in 5			2	((+))	2	15	33				
Erythroz. feldern			0	0	0	8	2				

		Laboruntersuchungen Fall No. 2							2 F ₂		
Datum	30.3.67	3.4.67	6.4.67	10.4.67	17.4.67						
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6		
Blut-Harnstoff-N mg %	30	24	27	33	29						
Kreatinin mg %	2,1	2,8	1,9	2,2	2,1						
SGOT mE	6	5	6	6	17						
Alkalische Phosphatase BLE	1,8	2,6	2,7	2,6	3,1						
Bromsulphophthalein nach 45 Minuten %	21	-	-	-	-						
Glukose-Toleranz	normal	-	-	-	-						
Stuhl auf Blut 0 = neg.; 1= pos.	1	0	1	-	-						
BKS	60/90	98/139	120/140	106/135	150/184						
EKG	-	-	-	-	-						

Serologischer Status Fall Nr. 2							2 G ₁	
Datum	30.3.67	6.4.67	17.4.67					
Versuchstag/Woche	0	6	2	3	4	5	6	
Immunelektrophorese	Chronisch-entzündliche Veränderungen	Ausgeprägte Gamma-Globulin Vermehrung, Konstellation der chronischen Entzündung	Vermehrung vor allem der Gamma-Globuline					
C-reaktives Protein	+	+	++					
Anti-O-Streptolysintiter	12	12	12					
Waler-Rose-Test	1:256	1:256	1:256					
Latexfixationstest	1:448	1:448	1:448					
L.E. Schnelltest	o.B.	o.B.	o.B.					
Ak. gegen plasmatische Antigene zum Nachweis der L.E.-faktoren	o.B.	o.B.	o.B.					
Agar-gel-teste zum Nachweis im Gewebe lokalisierter Antigene Wirkungen: Herz, Leber, Niere Gefäße	o.B.	o.B.	o.B.					

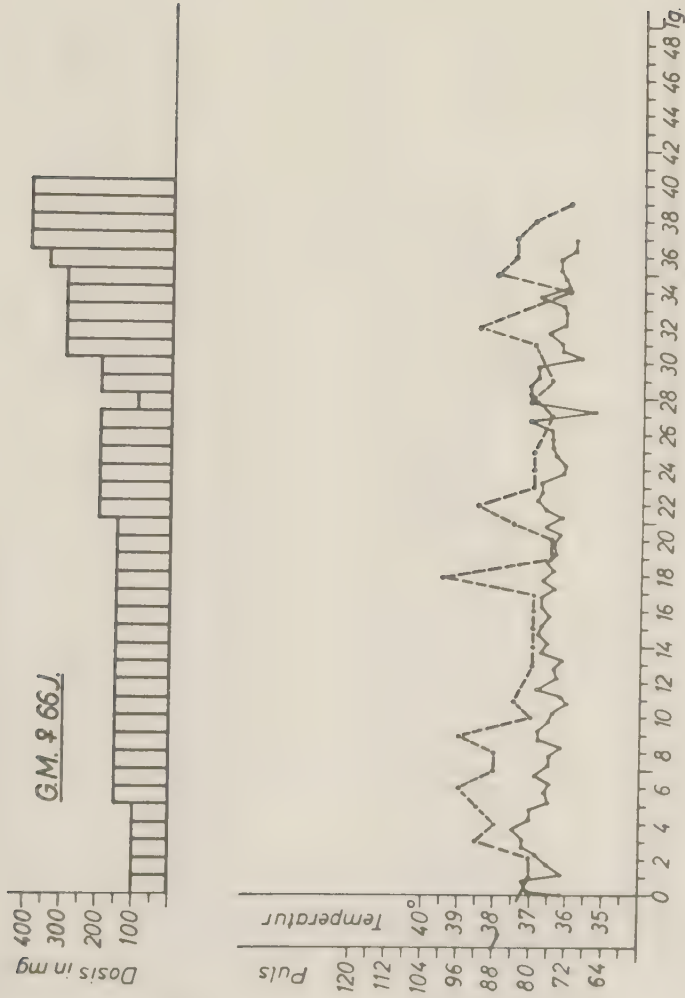
Serumelektrophorese									
Fall No. 2									
2 _{G2}									
Datum	30.3.67		6.4.67		17.4.67				
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Gesamt-Eiweiß g %	8,0		6,8		7,0				
Albumin g %	3,74		2,81		2,76				
Alpha-1-Globulin g %	0,5		0,46		0,5				
Alpha-2-Globulin g %	1,11		1,02		1,06				
Beta-Globulin g %	0,9		0,92		0,86				
Gamma-Globulin g %	1,75		1,59		1,82				

Gelenkbefunde (G.M. 66J.)

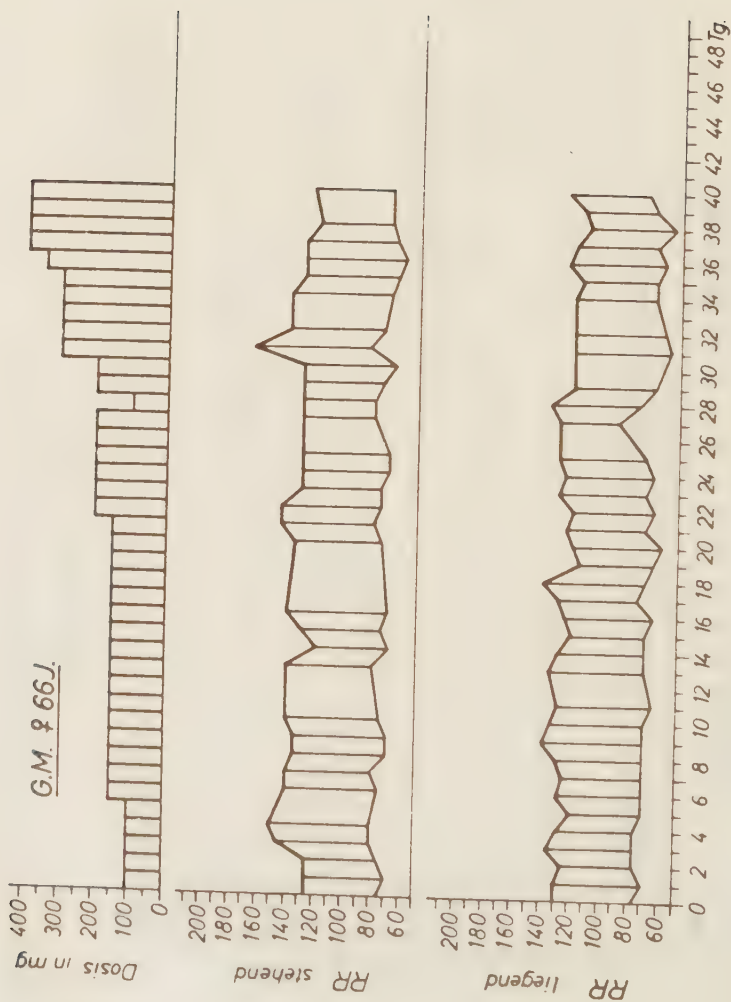


Anhang 3 A: Gelenkbefunde zu Fall Nr. 3

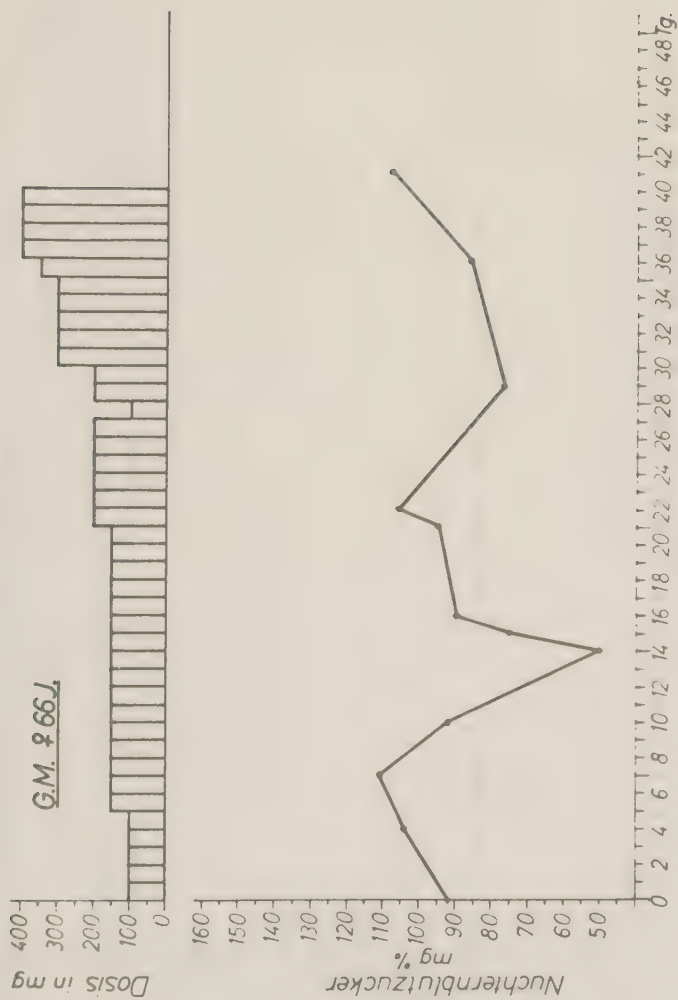
Keine wesentliche Beeinflussung der Schmerzempfindung;
keine Änderung der Gelenkbeweglichkeit; Verschlechterung der Gelenkumfänge;
leichte Zunahme der groben Kraft; steigende Dosierung auf 400 mg/die



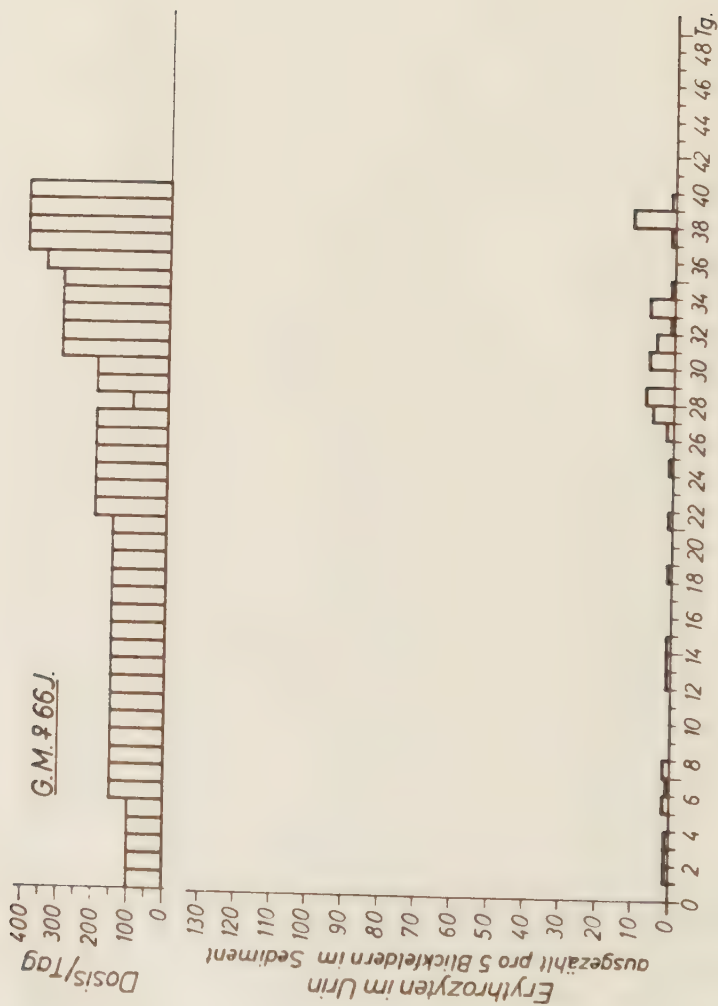
Anhang 3 B: Puls- und Temperaturkurven zu Fall Nr. 3



Anhang 3 C: Blutdruckwerte zu Fall Nr. 3



Anhang 3 D: Nuchternblutzucker zu Fall Nr. 3



Anhang 3 E: Erythrozyten im Harnsediment ausgezählt pro 5 Blickfelder keine
nennenswerten Erythrozytenzahlen

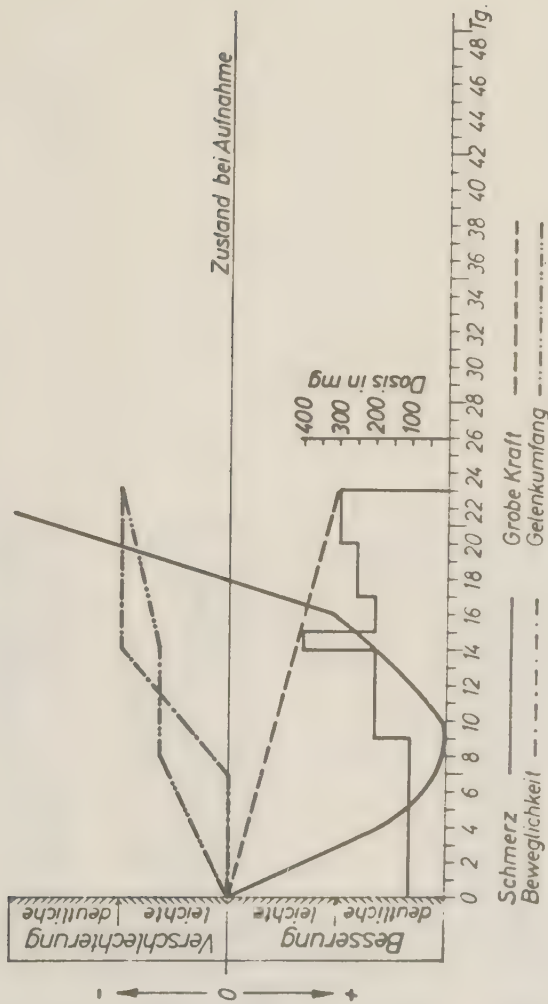
		Laboruntersuchungen Fall No. 3							3 F ₁		
Datum		6.3.67	11.3.67	14.3.67	17.3.67	22.3.67	29.3.67	5.4.67	12.4.67	17.4.67	
Versuchstag/Woche		0	3	6	9	2	3	4	5	6	
Hämoglobin g %		8,5	9,7	9,1	9,5	8,6	9,9	9,5	9,7	10,4	
Hämatokrit %		25	33	31	32	32,5	31,3	31,2	-	29,8	
Leukozytenzahl		6.600	7.700	11.200	8.200	7.300	7.700	4.500	5.800	6.400	
Blutuntersuchungen	Polymorphe	71	-	70	75	71	72	67	56	72	
	Lymphozyten	25	-	24	16	24	15	25	32	21	
	Monozyten	1	-	0	2	1	4	1	4	2	
	Eosinophile	3	-	6	7	4	9	7	6	5	
	Basophile	0	-	0	0	0	0	0	2	0	
Albumin		Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-	1.opal	Ø	
Zucker		Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø	
Urinstatus	Hyaline	Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø	
	Granulierte	Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	-	Ø	Ø	
	Leukoz. in 5 Blickfel-	(+)	-	4	5	3	7	-	42	42	
	Erythro. der	(+)	-	1	0	1	1	8	0	5	

Laboruntersuchungen Fall No. 3												3 F ₂		
Datum	6.3.67	11.3.67	14.3.67	17.3.67	22.3.67	29.3.67	5.4.67	12.4.67	17.4.67					
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6					
Blut-Harnstoff-N mg %	20	13	21	15	18	12	18	16	11					
Kreatinin mg %	0,9	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	0,8	0,6					
SGOT mE	11,2	15,7	-	8	9	11	9	11	6					
Alkalische Phos- phatase BLE	1,1	1,5	1,9	3,5	3,1	2,9	2,6	2,1	3,2					
Bromsulphophthalein nach 45 Minuten	normal	-	-	-	-	-	-	-	1 % = normal					
Glukose-Toleranz	normal	-	-	-	-	-	-	-	normal					
Stuhl auf Blut O = neg.; 1 = pos.	1	0	0	0	0	Spur	-	1	-					
BKS	94/126	100/120	95/125	53/102	70/105	82/117	85/100	82/110	62/100					
EKG	-	-	-	-	-	-	-	-	normal					

Serum-Eisen: 36 gam-
ma %Serum-
Eisen:
60 gam-
ma %

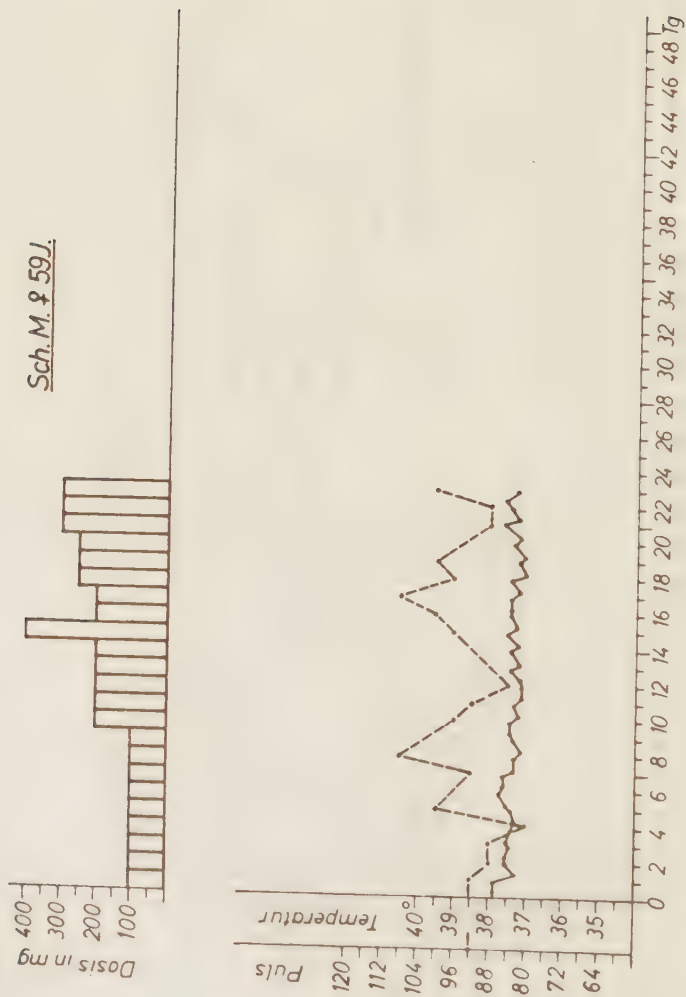
Serumelektrophorese Fall No. 3									
3 G ₂									
Datum	6.3.67		14.3.67		22.3.67	29.3.67	5.4.67	12.4.67	17.4.67
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Gesamt-Eiweiß g %	7,0		6,8		7,0	8,0	6,8	6,8	6,5
Albumin g %	2,82		2,78		3,27	3,56	3,36	3,49	3,11
Alpha-1-Globulin g %	0,55		0,44		0,45	0,54	0,39	0,4	0,44
Alpha-2-Globulin g %	1,16		1,18		1,05	1,08	0,96	0,85	0,8
Beta-Globulin g %	0,83		0,82		0,72	0,94	0,68	0,6	0,56
Gamma-Globulin g %	1,64		1,58		1,51	1,80	1,41	1,46	1,59

Gelenkbefunde (Sch. M. 859.J.)

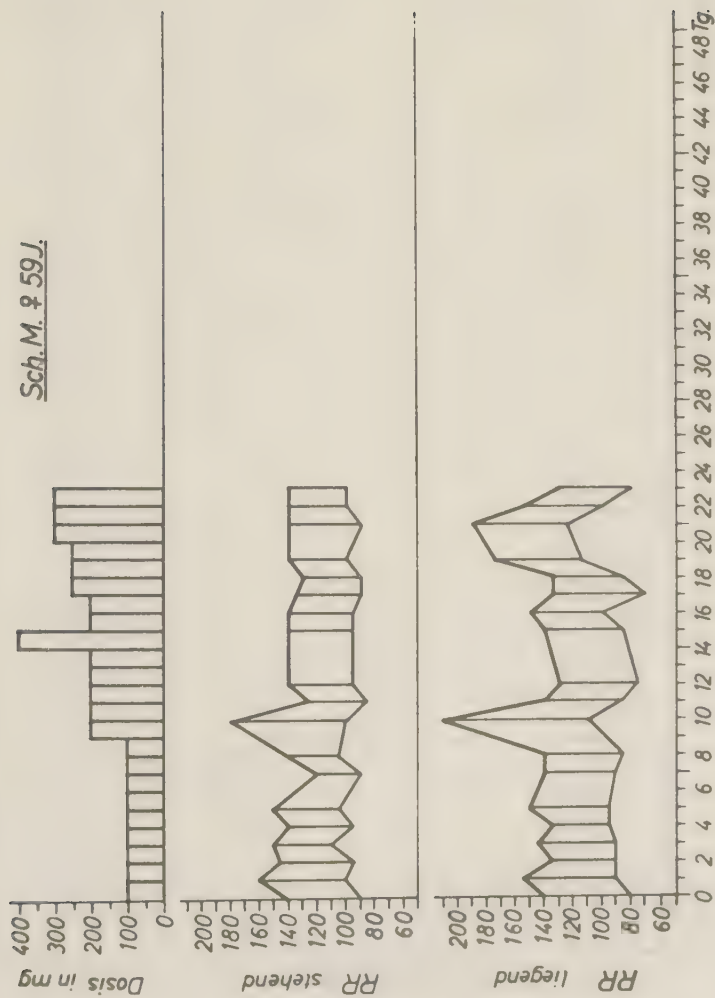


Anhang 4 A: Gelenkbefunde zu Fall Nr. 4

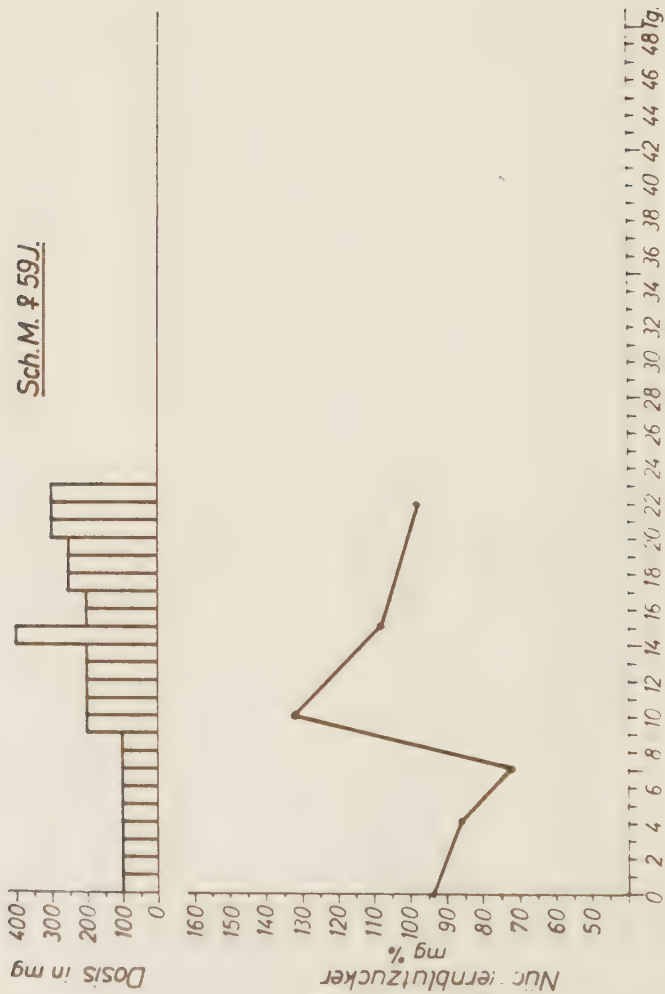
Besserung der Schmerzen, danach Zunahme der Schmerzen schlimmer als vor Therapiebeginn; leichte Verschlechterung der Beweglichkeit und der Gelenkumfänge; leichte Besserung der groben Kraft



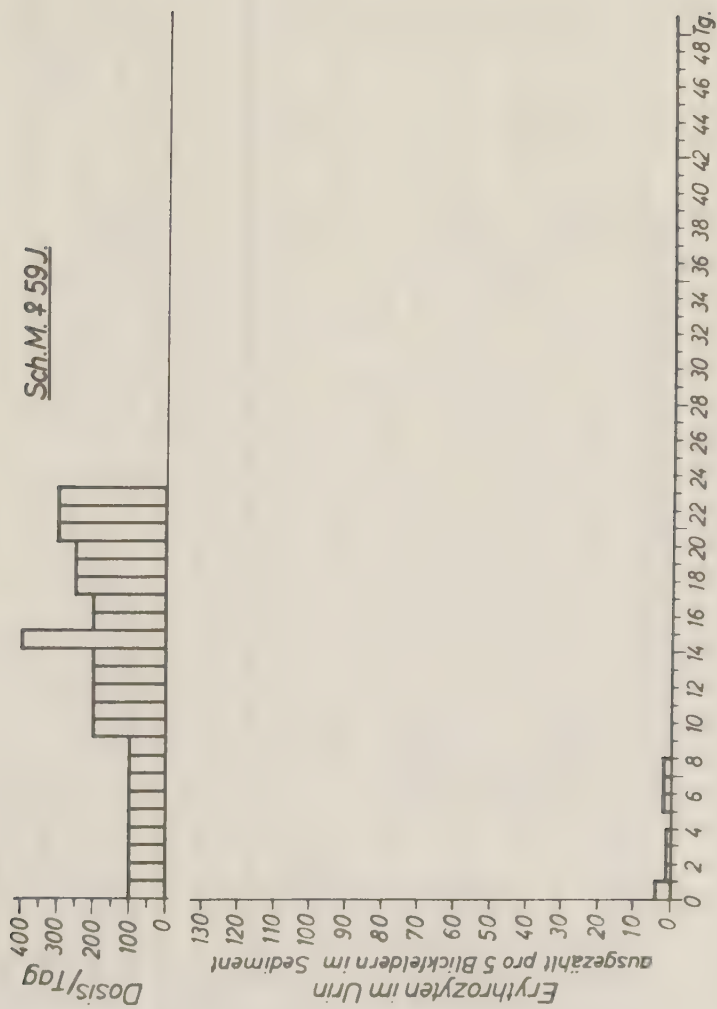
Anhang 4 B: Puls- und Temperaturkurven zu Fall Nr. 4



Anhang 4 C: Blutdruckwerte zu Fall Nr. 4



Anhang 4 D: Nüchternblutzucker zu Fall Nr. 4



Anhang 4 E: Erythrozyten im Harnsediment ausgezählt pro 5 Blickfelder keine
nennenswerten Erythrozytenzahlen

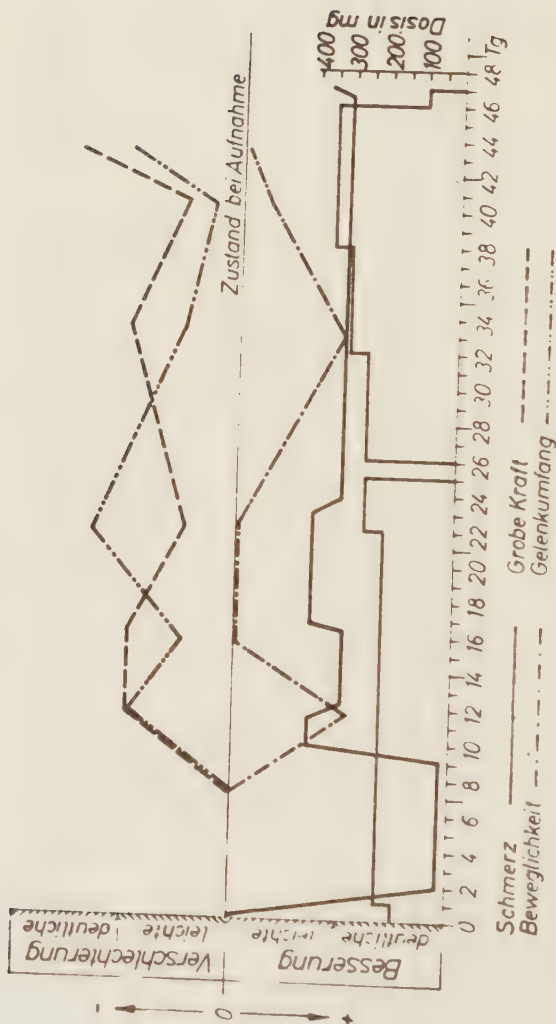
			Laboruntersuchungen Fall No. 4										4 F 1			
Datum			3.4.67	7.4.67	10.4.67	13.4.67	18.4.67	25.4.67								
Versuchstag/Woche			0	3	6	9	2	3	4	5	6					
Hämoglobin g %			11,5	10,4	10,5	10,8	9,1	8,9								
Hämatokrit %			37	34	33	32	30	27								
Leukozytenzahl			7.400	4.800	5.400	5.500	4.400	5.900								
Differential- Blutbild			Polymorphe	75	77	73	72	80	84							
			Lymphozyten	19	14	13	17	11	6							
			Monozyten	4	3	8	8	6	7							
			Eosinophile	1	6	5	3	3	3							
			Basophile	1	0	1	0	0	0							
Albumin			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø							
Zucker			Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø							
Sediment			Hyaline	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø							
			Granulierte	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+							
			Leukoz. in 5 Blick-	(+)	8	5	5	2	5							
			Erythrozyten feln	((+))	1	2	0	0	0							

Laboruntersuchungen Fall No. 4										4 F2
Datum	3.4.67	7.4.67	10.4.67	13.4.67	18.4.67	25.4.67				
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6	
Blut-Harnstoff-N mg %	17	13	12	11	16	17				
Kreatinin mg %	0,8	0,8	0,7	0,7	1,4	1,1				
SGOT mE	6	7	8	10	6	4				
Alkalische Phos- phatase BLE	1,7	2,1	1,9	1,6	1,4	5,0				
Bromsulphothalein nach 45 Minuten %	35	-	-	-	-	-				
Glukose-Toleranz	normal	-	-	-	-	-				
Stuhl auf Blut O = neg.; 1 = pos.	0	0	-	0	0	0				
BKS	75/112	81/126	-	123/130	130/142	147/156				
EKG	normal	-	-	-	-	normal				

Serologischer Status Fall No. 4								4 G ₁	
Datum	3.4.67	10.4.67	18.4.67	25.4.67					
Versuchstag/Woche	0	6	2	3	4	5	6		
Immunelektrophorese	Konstella- tion der chro- nischen Entzün- dung, Vermeh- rung der Gamma- Subfrak- tionen	Konstel- lation der chro- nischen Entzün- dung	Massive Vermeh- rung, vor allem der Gamma- Globuli- ne						
C-reaktives Protein	+	++++	++++	++					
Anti-O-Streptolysin- titer	12	12	12	12					
Waller-Rose-Test	1:16	1:16	1:16	1:8					
Latexfixationstest	1:56	1:112	1:112	1:112					
L.E. Schnelltest	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.					
Ak. gegen plasmatische Antigene zum Nachweis der L.E.-faktoren	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.					
Agar-gel-teste zum Nachweis im Gewebe lokalisierter Antigen-Wirkungen: Herz, Leber, Niere, Gefäße	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.					

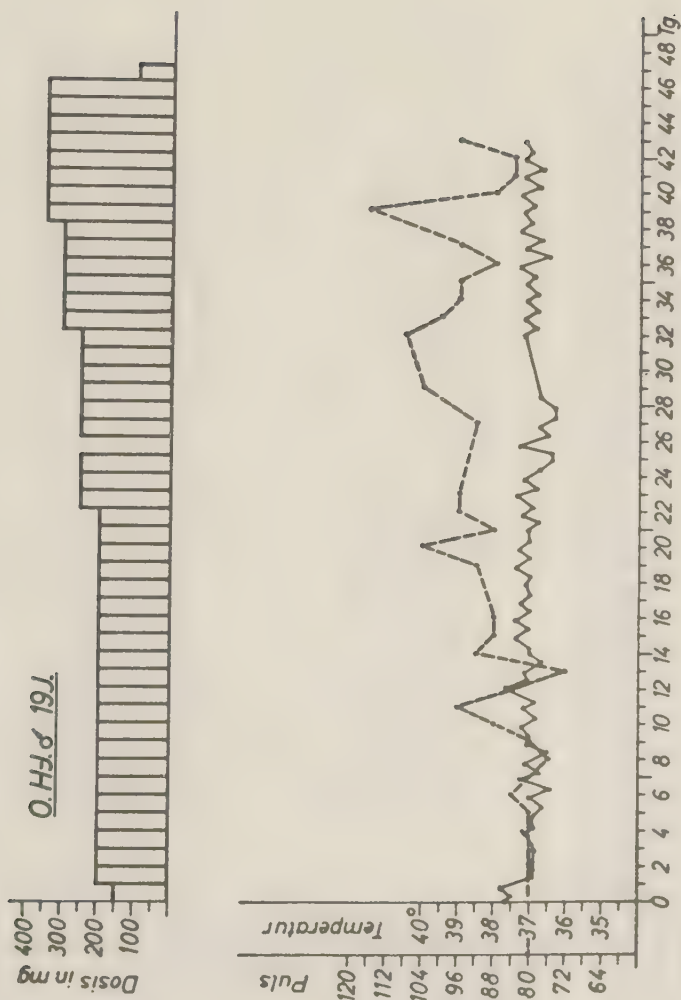
Serumelektrophorese Fall No. 4									
⁴ G ₂									
Datum	3.4.67	10.4.67	18.4.67	25.4.67					
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Gesamt-Eiweiß g %	6,5		7,0		6,0	5,8			
Albumin g %	2,91		3,05		2,47	2,21			
Alpha-1-Globulin g %	0,36		0,55		0,45	0,48			
Alpha-2-Globulin g %	1,07		1,25		1,01	0,97			
Beta-Globulin g %	0,72		0,89		0,69	0,69			
Gamma-Globulin g %	1,44		1,26		1,38	1,45			

Gelenkbefunde (O. H.-J ♂ 19.J.)

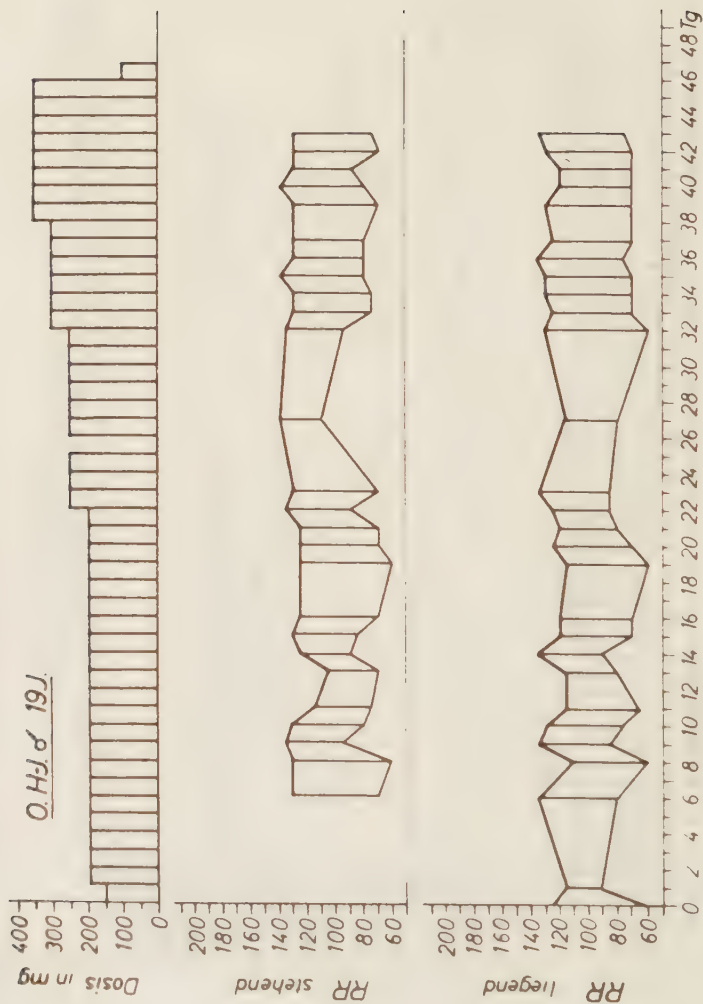


Anhang 5 A: Gelenkbefunde zu Fall Nr. 5

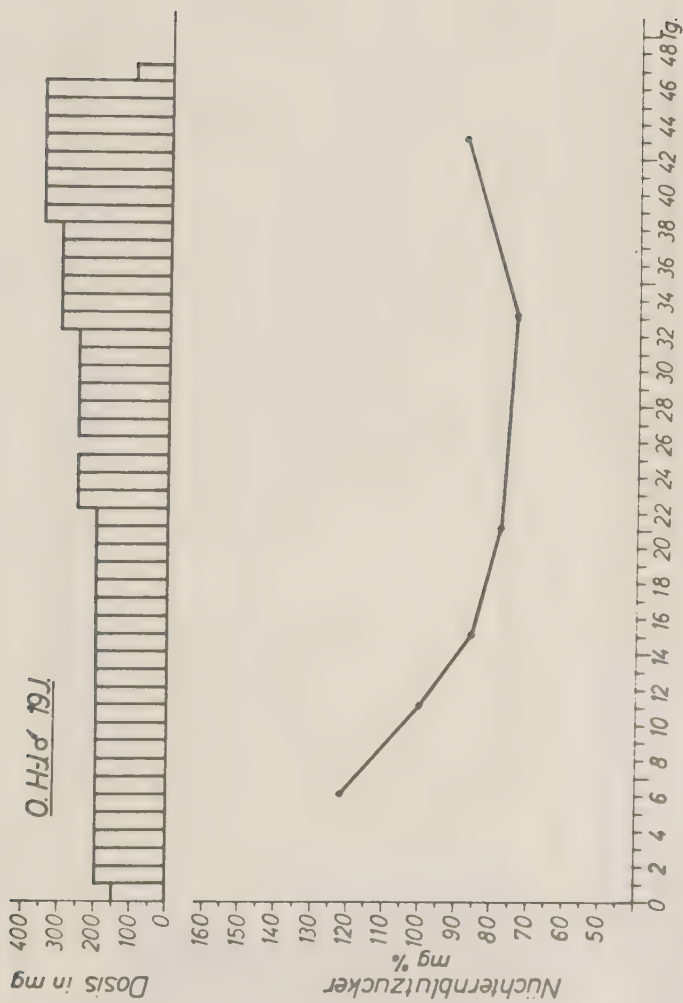
Deutliche Besserung der Schmerzen bald nach Therapiebeginn; danach am 9. Behandlungstag Rückfall, aber Schmerzen waren immer noch leichter zu ertragen als vor der Therapie; Verschlechterung der Beweglichkeit und der groben Kraft; nur geringfügige Abnahme der Gelenkumfänge



Anhang 5 B: Puls- und Temperaturkurven zu Fall Nr. 5



Anhang 5 C: Blutdruckwerte zu Fall Nr. 5



Anhang 5 D: Nüchternblutzucker zu Fall Nr. 5



Anhang 5 E: Erythrozyten im Harnsediment ausgezählt pro 5 Blickfelder keine nennenswerten Erythrozytenzahlen

			Laboruntersuchungen Fall No. 5					5 F ₁	
Datum	26.4.67	3.5.67		8.5.67	12.5.67	18.5.67	30.5.67	5.6.67	9.6.67
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Hämoglobin g %	11,1	11,6		11,1	10,9	9,8	10,0	9,8	10,2
Hämatokrit %		35		35	34	33	31	32	34
Leukozytenzahl	8.400	12.400		11.500	8.000	8.800	10.300	11.200	13.300
Blutuntersuchungen Differential- Blutbild	Polymorphe	70	80	67	81	79	67	66	57
	Lymphozyten	19	9	19	11	13	10	10	14,5
	Monozyten	9	8	13	7	5	5	3	9
	Eosinophile	1	2	1	1	3	18	21	19,5
	Basophile	1	1		0	0	0	0	0
Urinstatus	Albumin	Ø	opal	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Zucker	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Hyaline	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Granulierte	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Leukoz. in 5 Blick- feldern	((+))	2	1	31	1	2	17	19
	Erythrozyt.	0	1	0	1	1	0	0	0

		Laboruntersuchungen Fall No. 5										5 F ₂	
Datum	26.4.67	3.5.67		8.5.67	12.5.67	18.5.67	30.5.67	5.6.67	9.6.67				
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6				
Blut-Harnstoff-N mg %	-	21	-	20	13	15	22	12	14				
Kreatinin mg %	-	1,6	-	0,7	0,8	0,6	0,7	0,6	0,8				
SGOT mE	-	6	-	5	6	9	18	6	9				
Alkalische Phosphatase BLE	-	2,9	-	2,3	3,3	3,8	5,2	4,4	4,4				
Bromsulphophthalein nach 45 Minuten %	-	14	-	-	-	-	-	-	29				
Glukose-Toleranz	-	normal	-	-	-	-	-	-	normal				
Stuhl auf Blut O = neg.; 1 = pos.	-	0	-	0	1	0	1	1	1				
BKS	100/130	67/107		82/124	87/131	113/144	85/122	58/98	75/112				
EKG	-	normal	-	-	-	-	-	-	normal				

Serum-Eisen: 31 gamma%

Serum-Eisen: 45 gamma%

Serumelektrophorese Fall No. 5 ⁵ G ₂									
Datum			3.5.67		12.5.67	18.5.67	30.5.67	5.6.67	9.6.67
Versuchstag/Woche	0	3	6	9	2	3	4	5	6
Gesamt-Eiweiß g %			9,3		9,3	8,8	8,5	8,2	8,0
Albumin g %			3,8		3,78	3,42	3,41	3,38	3,33
Alpha-1-Globulin g %			0,37		0,56	0,68	0,49	0,52	0,55
Alpha-2-Globulin g %			1,24		1,35	1,3	1,32	1,25	1,06
Beta-Globulin g %			0,95		0,98	0,85	0,82	0,86	0,75
Gamma-Globulin g %			2,86		2,63	2,55	2,46	2,19	2,31

Herrn Prof. Dr. K.O. Vorlaender danke ich für die Überlassung des Themas und für das Vertrauen, das er in mich setzte, als er mich mit der Durchführung der Untersuchungen betraute.

Herrn Prof. Dr. A. Heymer danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1942 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Dr. Herbert Scherzberg und seiner Ehefrau Barbara, geb. Urbach, in Breslau geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1949 - 1953 in Dormagen. Meine Gymnasialzeit absolvierte ich an den Gymnasien Knechtsteden und Köln-Nippes, und ich bestand 1963 das Abitur in Köln.

Im Sommersemester 1963 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Bonn, wo ich 1965 das Physikum mit der Note "gut" ablegte und nun im medizinischen Staatsexamen stehe.

Mainz, Fotodruck, Aachen, Malteserstraße 9, am Ponttor, Telefon 27305